



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CETOACIDOSE DIABÉTICA – ESTUDO RETROSPETIVO EM CÃES E GATOS

ANA ISABEL PINTO FILIPE

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

PRESIDENTE:

Doutor José Henrique Duarte Correia

ORIENTADORA:

Doutora Maria Teresa da Costa  
Mendes Vítor Villa de Brito

VOGAIS:

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias  
Doutora Maria Teresa da Costa  
Mendes Vítor Villa de Brito  
Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

CO-ORIENTADOR:

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2013

LISBOA





UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CETOACIDOSE DIABÉTICA – ESTUDO RETROSPETIVO EM CÃES E GATOS

ANA ISABEL PINTO FILIPE

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

PRESIDENTE:

Doutor José Henrique Duarte Correia

ORIENTADORA:

Doutora Maria Teresa da Costa  
Mendes Vítor Villa de Brito

VOGAIS:

Doutora Graça Maria Leitão Ferreira Dias  
Doutora Maria Teresa da Costa  
Mendes Vítor Villa de Brito  
Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

CO-ORIENTADOR:

Dr. Gonçalo Eduardo Vítor Vicente

2013

LISBOA

A quem esteve incondicionalmente sempre ao meu lado,  
Aos meus pais

*If you can dream it, you can do it.*  
Walt Disney



## Agradecimentos

À Prof. Doutora Teresa Villa de Brito pela sua pedagogia, sugestões durante a realização desta dissertação, por ter feito crescer em mim o gosto pela endocrinologia e porque mesmo “longe” não desistiu de mim! Ao Dr. Gonçalo Vicente por ter sempre acreditado em mim e nas minhas capacidades, pelos conselhos cruciais e “notícias de incentivo” que me fizeram ter coragem para continuar! Acima de tudo, pela amizade desde o primeiro dia e por me deixares ser a tua “sombra do meio-dia”, mesmo quando já não me tinhas de aturar! Foi um privilégio ser tua estagiária! Ao Prof. Doutor José Henrique um agradecimento muito especial pela sua disponibilidade e conhecimentos transmitidos. Obrigada por todos os cafezinhos, “serviços de *catering*” e principalmente pelas boas conversas que partilhámos e que tanto alegraram as minhas últimas semanas de escrita (sempre com o “complicómetro” ligado). Ao Dr. Telmo Nunes por me ter “salvo” no mundo da estatística; por toda a disponibilidade e imprescindível ajuda (mesmo nos seus momentos mais atribulados). À Prof. Dr. Berta São Brás, por ter sempre a porta aberta com uma palavra amiga para me receber, por todo o incentivo e simpatia! Ao Prof Dr. António Ferreira por me ter permitido estagiar no HE-FMV e pelos conhecimentos de excelência transmitidos. À Dr. Ana Murta que foi, sem dúvida, um dos grandes pilares desde o início do estágio, por toda a paciência (mesmo quando a “lôra” já não consegue dar uns pontinhos). Ao Dr. Óscar que desde o 1ºano que me soube direcionar e dar uma palavra amiga (a “ALEMANHA” servirá sempre de risada entre nós). À minha querida Dr. Inês Marques que me ensinou, aturou e “adoptou” como sua estagiária, partilhando comigo lágrimas, gargalhadas e amizade! À Dr. Leonor por todos os sorrisos e gritinhos de “chinchin” (mas de salto alto!). À Dr. Mariana Pereira pelos “apertos de mãos” dolorosos. À Dr. Marisa Ferreira por ser o meu “tamboril”. À Dr. Joana Pontes pelo apoio e carinho. À Dr. Clara Lima pelas maluquices e ajuda fulcral durante a tese. Ao Dr. Ricardo Ferreira por sermos sempre “apanhados”. Ao Dr. António Almeida pelos “knock knock”. Ao Dr. Ricardo Marques pela boa disposição. À Dr. Ana Reisinho, Dr. Alexandra Basso, Dr. Carla Monteiro e Dr. Rodrigo Bom por todos os conhecimentos transmitidos e simpatia. À Dr. Joana Gomes pelos momentos musicais de “turbante”. Ao Dr. Rodolfo Leal pela ajuda, apoio e conselhos. Agradeço ainda à Prof Esmeralda, Prof. Sales Luís, Prof. Miguel Carreira, Prof. Luísa Mateus, Prof. Sandra Jesus, Dr. Nuno Félix e Prof. Manuela Rodeia pela pedagogia e conhecimentos transmitidos durante os meses de estágio. A todos os enfermeiros e auxiliares, em particular à Patrícia, Sandra, Rita, Diogo, Sofia, Carla Pardal, Carla Silva, Pedro e Luís por toda a alegria com que me receberam e ensinaram! Agradeço também à VETuna que depositou em mim toda a confiança! Obrigada por toda a amizade e camaradagem ao longo destes anos! “*Segredos do meu sucesso, minha lembrança de ti*”. Ao Fauna, que ao ter tido o privilégio de renascê-lo, permitiu-me realizar projetos inesquecíveis! Agradeço em particular ao meu “Ovinho Selvagem”, porque sem ti, nada disto tinha sido possível! Ao Prof. Dr. Luís Tavares e ao Prof. Dr. Virgílio Almeida que fizeram da vossa casa a minha casa, apoiando-me em todos os

projetos. Ao Álvaro Mendes, porque sem a sua disponibilidade, os meus objetivos na Faculdade não seriam atingidos!

À Dr. Ana Guerra e à equipa da Clínica Veterinária “Os nossos Bichos” por me terem recebido sempre com um sorriso. À Dr. Patrícia Azevedo da “Aristocão” por toda a confiança que depositou em mim. Um obrigado caloroso à Joana Soeiro por toda a amizade e ajuda!

À Tabanez, minha Popota, porque longos são os anos que nos unem e, desde cedo, encontrei em ti o verdadeiro significado da palavra amizade! À Marta, por todas as aventuras partilhadas e porque entre nós um mero olhar é suficiente! À Bolacha, por todos os momentos inesquecíveis que partilhámos. Ao Diogo, porque mesmo longe, “de 5 em 5 minutos”, sei que estás a torcer por mim; “quero continuar a rir-me contigo do que tem graça e do que é sério”, porque só contigo isso acontece! Ao Felipe pelas inúmeras risadas! Às minhas amigas da “turma Biê” que tornaram memoráveis inúmeros momentos: Carolina (“*beaver*”), Alexandra (“*T-rex*”), Daniela (“tás parva ou qué?”) e Ana Afonso (“não cortes aí!”). À Sofia e a Cláudia porque deixámos de ser só as amigas dos “congrés” e entre desespero e desabafos, todos os momentos foram únicos! Ao Rui Seita pelos brilhantes jantares, por acreditares sempre em mim, por me abrires os olhos e, essencialmente, pela amizade! À minha “Miga” Raquel de sempre e para sempre; mesmo longe estás sempre tão perto! À minha “Hamsá” porque “*Sei de cor, cada lugar teu*”. Ao Xinês, ao João e ao Rui por todos estes anos! À Catarina, por continuar a “galopar” pela nossa amizade!

Uma vez mais, agradeço sinceramente aos meus pais por toda a dedicação e amor em todos os desafios da minha vida, por nunca duvidarem de mim, pelas palavras reconfortantes e por me permitirem tornar realidade todos os meus sonhos. À minha mana “Guita” por ser a melhor irmã que eu alguma vez poderia ter! Por toda a coragem que me dás, por nunca me deixares desanimar (“*Sou como tu, igual a ti*”). À minha Carol, que será sempre a minha força e a razão para continuar a lutar cada vez mais e por me permitir ver tudo de uma forma muito mais simples e entusiasmante (“Viva as Manas Anas”). Ao meu cunhadito Hernâni, por estar sempre disponível e alegre em qualquer momento. Às minhas Avós para sempre queridas; apesar de a minha vida ter ficado mais vazia sem a vossa presença, sei que estariam orgulhosas de mim neste momento! Estarão sempre no meu coração! Ao meu avô Jaquelino, de quem tanto me orgulho e com quem tenho o prazer de continuar a partilhar momentos de histórias e sabedoria. Obrigada por estares sempre do meu lado. À minha tia Dália que fez por mim, mais do que faria por ela; obrigada por todo o amor! Ao Pedro Simões, por ter feito os possíveis e impossíveis para me ajudar. Aos meus sogrinhos que me receberam como uma filha! Ao André por esperares por mim, por me fazeres sentir especial, por me proporcionares momentos únicos e seres a minha luz nos momentos de indecisões. A todos os animais que cultivaram em mim este amor pela veterinária, principalmente ao Tahien e ao Guaxi, pela simplicidade do vosso amor incondicional!

### **Cetoacidose Diabética – estudo retrospectivo em cães e gatos**

A Cetoacidose Diabética (CAD) é uma complicação grave da Diabetes Mellitus (DM), caracterizada pela tríade de hiperglicémia, acidose metabólica e hipercetonémia (com cetonúria). Resulta da deficiência insulínica, aliada a um excesso de glucagina e outras hormonas diabetogénicas, muitas vezes como resultado da presença de doenças concomitantes.

Na tentativa de apresentar uma proposta de diagnóstico, de monitorização e de um tratamento adequado da CAD, que diminua a taxa de mortalidade desta doença, este estudo teve como objetivos:

- caracterizar uma amostra de 23 canídeos e de 9 felídeos com CAD que se apresentou à consulta no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina entre 1/01/2011 e 23/10/2012;
- averiguar a associação da sua apresentação clínica com diversos fatores, como doenças concomitantes, diagnóstico anterior de DM, tempo de internamento e mortalidade;
- apresentar uma proposta de protocolo para o manejo clínico.

A maioria dos animais não tinha diagnóstico prévio de DM. Comparativamente aos cães, os gatos encontravam-se aparentemente numa fase mais avançada da CAD (sinais clínicos, desequilíbrios hidroeletrólíticos e ácido-base mais pronunciados) e, portanto, com maiores repercussões sistémicas. Os cães submetidos a insulino-terapia previamente ao diagnóstico de CAD não manifestaram alterações clínicas e sistémicas tão pronunciadas. A presença de doenças concomitantes foi muito expressiva em ambas as espécies.

A taxa de mortalidade foi de aproximadamente 30% nos cães e de 56% nos gatos, o que demonstra a necessidade de otimizar o manejo clínico dos animais com CAD.

**Palavras chave:** cães, gatos, hiperglicémia, cetonúria, glicosúria, cetoacidose diabética





### **Diabetic Ketoacidosis – retrospective study in dogs and cats**

Diabetic Ketoacidosis (DKA) is a severe complication of Diabetes Mellitus (DM). It is characterized by the triad of hyperglycemia, metabolic acidosis and ketonemia (with ketonuria). It is the result of an insulin deficiency, together with an increase in glucagon and other contrarregulatory hormones, sometimes as a consequence of concurrent disorders.

In order to present a diagnosis, monitoring and an adequate DKA treatment proposal, the aims of this study are:

- characterize 23 dogs and 9 cats with DKA who presented consultation on HE-FMV between 1/01/2011 and 23/10/2012;
- determine the association of clinical presentation to various factors such as concurrent disorders, previous diagnosis of DM, hospitalization and mortality;
- present a proposal of clinical management of DKA

Most of the animals had not been diagnosed with DM. Cats seemed to be in a more advanced DKA stage comparatively to dogs. They exhibited worse clinical signs, electrolyte and acid-base imbalances) and, therefore, had larger systemic repercussions. Dogs which were undergoing insulin therapy prior to the diagnosis of DKA did not show as markedly clinical and systemic signs. The presence of concurrent diseases was remarkable.

The mortality rate was approximately 30% in dogs and 56% in cats. This reinforces the need to optimize the clinical management of DKA patients.

**Keys words:** dogs, cats, hyperglycemia, ketonuria, glycosuria, diabetic ketoacidosis



## Índice Geral

---

Índice Geral .....	vii
Índice de Anexos.....	vii
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Tabelas .....	vii
Índice de Gráficos.....	viii
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	xiii
Capítulo I – Relatório de Atividades de Estágio .....	1
Capítulo II – Cetoacidose Diabética .....	3
1. Introdução .....	3
2. Fisiopatologia.....	3
2.1. Formação de corpos cetônicos e consequências fisiológicas da sua produção excessiva .....	4
2.2. Desequilíbrios Hidroeletrolíticos .....	9
2.3. Mecanismo da insuficiência insulínica .....	10
2.4. Mecanismo das hormonas diabetogénicas.....	11
3. Epidemiologia e Fatores de Risco .....	12
4. Anamnese, Exame Físico e Sinais Clínicos.....	12
5. Diagnóstico .....	14
5.1. Urianálise e Urocultura .....	14
5.2. Glicémia.....	16
5.3. Alterações do equilíbrio ácido-base.....	17
5.4. Osmolalidade Sérica .....	17
5.5. Diferencial Iónico .....	18
5.6. Hemograma.....	18
5.7. Concentração Sérica de Sódio e Cloro.....	19
5.8. Concentração Sérica de Potássio .....	20
5.9. Concentração Sérica de Cálcio e Fósforo .....	22
5.10. Concentração Sérica de Magnésio.....	23
5.11. Ureia e Creatinina.....	24
5.12. Bioquímicas Hepáticas e Bilirrubina Total .....	24
5.13. Colesterol e Triglicéridos .....	25
5.14. Enzimas Pancreáticas .....	25
5.15. Meios Complementares Imagiológicos .....	26
6. Monitorização e Tratamento .....	26
6.1. Fluidoterapia.....	27
6.1.1. Composição dos Fluídos.....	27
6.1.2. Taxa e Volume de Fluídos .....	28
6.2. Monitorização .....	29
6.3. Suplementação.....	30
6.3.1. Sódio e Cloro .....	30
6.3.2. Potássio .....	30
6.3.3. Fósforo.....	32
6.3.4. Magnésio .....	32
6.3.5. Bicarbonato de sódio .....	33
6.3.6. Dextrose.....	34
6.4. Insulinoterapia .....	34

6.4.1. Método de Administração Horária de Insulina por Via IM.....	36
6.4.2. Método de Infusão Contínua Endovenosa de Insulina Baixa Dose .	37
6.4.3. Método de Administração Intermitente de Insulina por Via IM e SC	38
6.5. Outras Considerações Terapêuticas.....	38
7. Doenças Concomitantes .....	39
7.1. Pancreatite.....	40
7.2. Infecção Bacteriana / Sépsis.....	41
7.3. Insuficiência Renal.....	41
7.4. Hepatite e Colangiohepatite.....	42
7.5. Diestro e Diabetes Gestacional.....	42
7.6. Glucocorticóides Exógenos.....	43
7.7. Hiperadrenocorticismo .....	43
7.8. Tromboembolismo .....	44
8. Complicações do Tratamento.....	44
9. Prognóstico .....	44

### **Capítulo III – Estudos Retrospectivo de Cetoacidose Diabética em Cães e Gatos .....**

<b>1. Objectivos.....</b>	<b>47</b>
<b>2. Material e Métodos.....</b>	<b>47</b>
2.1. Critérios de inclusão.....	47
2.2. Critérios de exclusão.....	48
2.3. Análise estatística .....	48
<b>3. Resultados .....</b>	<b>49</b>
3.1. Canídeos.....	49
3.1.1. Caracterização da amostra .....	49
3.1.2. Sinais clínicos anamnésicos.....	49
3.1.3. Exame físico.....	50
3.1.4. Exames complementares de diagnóstico .....	50
3.1.4.1. Hemograma.....	50
3.1.4.2. Análises Bioquímicas .....	51
3.1.4.3. Ionograma e gases sanguíneos .....	51
3.1.4.4. Urinálise e Urocultura .....	53
3.1.4.5. Exames imagiológicos.....	54
3.1.5. Doenças concomitantes .....	54
3.1.6. Tratamento .....	56
3.2. Felídeos .....	59
3.2.1. Caracterização da amostra .....	59
3.2.2. Sinais Clínicos e anamnésicos.....	59
3.2.3. Exame físico.....	59
3.2.4. Exames complementares de diagnóstico .....	60
3.2.4.1. Hemograma.....	60
3.2.4.2. Análises Bioquímicas .....	60
3.2.4.3. Ionograma e gases sanguíneos .....	61
3.2.4.4. Urinálise e Urocultura .....	62
3.2.4.5. Exames imagiológicos.....	63
3.2.5. Doenças concomitantes .....	63
3.2.6. Tratamento .....	64
<b>4. Discussão.....</b>	<b>66</b>
4.1. Caracterização.....	66
4.2. Sinais clínicos e Exame físico.....	67
4.3. Parâmetros laboratoriais .....	68

4.4. Doenças concomitantes .....	71
4.5. Tratamento .....	74
4.6. Prognóstico.....	75
4.7. Limitações do estudo.....	75
5. Perspectivas futuras .....	76
6. Conclusão .....	77
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>83</b>



## Índice de Anexos

---

<b>Anexo 1</b> – Estatística descritiva referente à casuística acompanhada durante o estágio curricular no HE-FMV, durante o período de 1 de Setembro de 2011 a 28 Setembro de 2011 e de 2 Janeiro de 2012 a 1 de Junho de 2012 .....	95
<b>Anexo 2</b> – Cetoacidose Diabética.....	105
<b>Anexo 3</b> – Resultados do estudo retrospectivo de CAD em cães e gatos.....	109

## Índice de Figuras

---

<b>Figura 1:</b> A tríade da CAD (hiperglicémia, hipercetonémia e acidose) (adaptado de Kitabchi et al., 2001).....	3
<b>Figura 2:</b> Ciclo de Krebs simplificado (Imagem original). ....	4
<b>Figura 3:</b> Fisiopatologia da CAD: alterações metabólicas secundárias à deficiência em insulina e excesso de hormonas diabetogénicas (imagem original).....	7
<b>Figura 4:</b> Deslocação dos iões hidrogénio ( $H^+$ ), potássio ( $K^+$ ) e fosfato ( $PO_4^{2-}$ ) no espaço extracelular (EEC) e no espaço intracelular (EIC) num indivíduo saudável, em acidose e após correção da acidose/insulinoterapia (↑aumento; ↓diminuição) (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).....	21
<b>Figura 5:</b> Tubo nasoesofágico num gato com CAD (Imagem original) .....	39
<b>Figura 6:</b> Proposta de diagnóstico da CAD (Imagem original).....	79
<b>Figura 7:</b> Proposta de monitorização e tratamento da CAD (Imagem original) ..	80

## Índice de Tabelas

---

<b>Tabela 1:</b> Suplementação IV de fluídos com cloreto de potássio (KCl) no tratamento da hipocaliémia (adaptado de Boag, 2012) .....	31
<b>Tabela 2:</b> Variação da taxa de administração de fluídos com a glicémia, durante a insulinoterapia por via IV – dose de 2,2 U/kg (cães) e de 1,1UI/Kg (gatos) de insulina regular adicionada a 250 ml de solução de NaCl a 0,9% em animais com CAD (adaptado de Greco, 2004).....	38
<b>Tabela 3:</b> Frequência relativa (%) das diferentes espécies observadas no HE-FMV .....	95
<b>Tabela 4:</b> Frequências relativas (%) das diferentes espécies na área de Medicina Preventiva.....	95
<b>Tabela 5:</b> Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados nas consultas no HE-FMV, por especialidade clínica e por espécie. ....	97
<b>Tabela 6:</b> Número de canídeos acompanhados na endocirurgia no HE-FMV. .	102
<b>Tabela 7:</b> Frequências relativas (%) de cirurgias acompanhadas no HE-FMV por espécie. ....	103
<b>Tabela 8:</b> Consequências da acidose metabólica (adaptado de Boag, 2012) ..	105
<b>Tabela 9:</b> Lista de diagnósticos diferenciais de acidose metabólica (adaptado de Boag, 2012) .....	105
<b>Tabela 10:</b> Critérios de diagnóstico de CAD humana, de acordo com a sua gravidade (adaptado de English & Williams, 2013). ....	105
<b>Tabela 11:</b> Alterações possíveis no ECG aquando de hipo ou hipercaliémia (adaptado de Connaly, 2002). ....	106



<b>Tabela 12:</b> Alterações imagiológicas compatíveis com diagnóstico de pancreatite em felídeos (adaptado de Caney, 2013).....	106
<b>Tabela 13:</b> Proposta de taxas de administração de fluídos isotônicos em cães, dependendo dos vários graus de hipoperfusão (adaptado de Boag, 2012).....	107
<b>Tabela 14:</b> Distribuição de canídeos (n=23) por raça, idade e gênero .....	109
<b>Tabela 15:</b> Resultados do hemograma realizado aos canídeos (n=23) .....	110
<b>Tabela 16:</b> Resultados das análises bioquímicas realizadas aos canídeos (n=23) .....	112
<b>Tabela 17:</b> Resultados da urinanálise realizada aos canídeos (n=23) .....	114
<b>Tabela 18:</b> Distribuição da concentração de glicosúria, cetonúria e proteinúria (mg/dl) dos canídeos (n=23). .....	115
<b>Tabela 19:</b> Distribuição de felídeos (n=9) por raça, idade e sexo .....	115
<b>Tabela 20:</b> Resultados do hemograma realizado aos felídeos (n=23) .....	116
<b>Tabela 21:</b> Resultados das análises bioquímicas realizadas aos felídeos (n=9) .....	117
<b>Tabela 22:</b> Resultados da urinanálise realizada aos felídeos (n=9) .....	118
<b>Tabela 23:</b> Distribuição da concentração de glicosúria, cetonúria e proteinúria (mg/dl) dos felídeos (n=9) .....	119

## Índice de Gráficos

---

<b>Gráfico 1:</b> Contagem total de leucócitos (WBC) ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) dos canídeos com diagnóstico de DM prévio ao episódio de CAD.	51
<b>Gráfico 2:</b> Concentração sérica de potássio ( $\text{K}^+$ ) (mg/dl) dos canídeos com e sem diagnóstico de DM prévio ao episódio de CAD.	52
<b>Gráfico 3:</b> Variação da concentração sérica de sódio ( $\text{Na}^+$ ) (mg/dl) com a de cloro ( $\text{Cl}^-$ ) (mg/dl) nos canídeos.	52
<b>Gráfico 4:</b> Concentração sérica de sódio ( $\text{Na}^+$ ) (mg/dl) dos canídeos com e sem diagnóstico de DM prévio ao episódio de CAD.	53
<b>Gráfico 5:</b> Variação do parâmetro Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ) com o diagnóstico prévio de DM.	55
<b>Gráfico 6:</b> Variação do período de internamento com o diagnóstico prévio de DM	56
<b>Gráfico 7:</b> Variação da leucocitose com o período de internamento (dias)	56
<b>Gráfico 8:</b> Variação do tempo (horas) de eliminação da cetonúria com a concentração sérica de potássio ( $\text{K}^+$ )(mg/dl).	58
<b>Gráfico 9:</b> Variação da leucocitose com a mortalidade.	58
<b>Gráfico 10:</b> Correlação entre as concentrações séricas de cloro ( $\text{Cl}^-$ ) (mml/l), potássio ( $\text{K}^+$ ) (mml/l) e sódio ( $\text{Na}^+$ ) (mg/dl) da amostra de felídeos.	62
<b>Gráfico 11:</b> Variação dos dias de internamento com a presença de hipocaliemia.	64
<b>Gráfico 12:</b> Variação dos dias de internamento com a morte.	65
<b>Gráfico 13:</b> Frequência relativa (%) de casos clínicos relativos às diferentes áreas clínicas no HE-FMV	95
<b>Gráfico 14:</b> Frequência relativa (%) de casos clínicos acompanhados por especialidade clínica no HE-FMV	96
<b>Gráfico 15:</b> Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de imagiologia no HE-FMV	102
<b>Gráfico 16:</b> Distribuição da variável idade da amostra populacional de canídeos (n=23) e felídeos (n=9).	109

## Lista de Abreviaturas e Símbolos

---

[Ca <sup>2+</sup> ]	Concentração sérica de cálcio
[Cl <sup>-</sup> ]	Concentração sérica de cloro
[creatinina]	Concentração sérica de creatinina
[HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> ]	Concentração sérica de bicarbonato
[K <sup>+</sup> ]	Concentração sérica de potássio
[Mg <sup>+</sup> ] <sub>i</sub>	Concentração sérica de magnésio ionizado
[Mg <sup>+</sup> ] <sub>t</sub>	Concentração sérica de magnésio total
[Na <sup>+</sup> ]	Concentração sérica de sódio
[PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> ]	Concentração sérica de fosfato
[ureia]	Concentração sérica de ureia
%	Porcentagem
↑	Aumentado
↓	Diminuído
±	Desvio padrão
<	Menor
=	Igual
>	Maior
AcAc	Acetoacetato
Acetil-coA	Acetil-coenzima A
AGLs	Ácidos gordos livres
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BHB	β-hidroxibutirato
BID	Duas vezes ao dia
BT	Bilirrubina total
CAD	Cetoacidose diabética
CD	Cetose diabética
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
cPL	Lipase pancreática canina
CRI	<i>Constant rate infusion</i> – infusão endovenosa contínua
dI	Decilitro
dI/h	Decilitro por hora
DM	Diabetes Mellitus
DU	Densidade urinária
ECG	Electrocardiograma
EEC	Espaço extracelular

EIC	Espaço intracelular
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i> (Ensaio imunoenzimático)
FAS	Fosfatase alcalina sérica
fPL	Lipase pancreática felina
FR	Frequência relativa
g	Grama
GGT	Gama glutamil transpeptidase
GH	Hormona do crescimento
h	Hora
H <sup>+</sup>	lão hidrogénio
HAC	Hiperadrenocorticismo
HAC	Hiperadrenocorticismo
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	lão bicarbonato
HE-FMV	Hospital escolar da Faculdade de Medicina Veterinária
Hg	Hemograma
Ht	Hematócrito
IC	Insuficiência cardíaca
IM	Intramuscular
IR	Insuficiência renal
ITU	Infeção do trato urinário
IV	Endovenoso
K <sup>+</sup>	lão potássio
KCL	Cloreto de potássio
kg	Quilograma
LR	Lactato de ringer
mEq	Miliequivalente
mEq/l	Miliequivalente por litro
mEq/l/h	Miliequivalente por litro por hora
mg	Miligrama
mg/dl	Miligrama por decilitro
mg/dl	Miligrama por decilitro por hora
Mg <sup>2+</sup>	lão magnésio
mHz	Megahertz
ml	Mililitro
ml/h	Mililitro por hora
ml/kg/h	Mililitro por quilograma por hora
mmol	Milimole
mOsm	Miliosmole

mOsm/kg	Miliosmole por quilograma
mOsm/kg/h	Miliosmole por quilograma por hora
n	número
Na <sup>+</sup>	Ião sódio
NaCl	Solução de cloreto de sódio
nmol	Nanomole
nmol/l	Nanomole por litro
°C	Graus Celsius
OVH	Ovariohisteriectomia
pCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de CO <sub>2</sub>
PD	Polidipsia
PF	Polifagia
pH	Potencial de hidrogénio iónico
PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	Ião fosfato
PP	Perda de peso
PT	Proteínas totais
PU	Poliúria
RM	Ressonância magnética
SC	Subcutâneo
SNC	Sistema nervoso central
T <sub>4</sub>	Tiroxina total
TC	Tomografia computadorizada
TEP	Tromboembolismo pulmonar
TFG	Taxa de filtração glomerular
TLI	<i>Trypsin-like immunoreactivity</i>
TRC	Tempo de repleção capilar
TSA	Teste de sensibilidade aos antibióticos
UI	Unidade Internacional
UPC	Ureia e creatinina urinária
UTL	Universidade Técnica de Lisboa
µL	Microlitro
µl/ml	Microlitro por mililitro
µmol	Micromole
µmol/l	Micromole por litro
µmol/l/h	Micromole por litro por hora
µU	Microunidade
µU/l	Microunidade por litro



## Capítulo I – Relatório de Atividades de Estágio

---

A presente dissertação, subordinada ao tema “Cetoacidose diabética – estudo retrospectivo em cães e gatos”, foi elaborada no âmbito do estágio curricular do Curso de Mestrado Integrado em Medicina Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa (FMV-UTL). A escolha do tema deveu-se não só ao particular interesse da autora pela área de endocrinologia e de emergências e cuidados intensivos, mas também pela necessidade de aprofundar o conhecimento sobre esta complicação metabólica, devido à escassez de dados clínicos no nosso país.

O estágio curricular foi realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária da Universidade Técnica de Lisboa, durante um período de seis meses (de 1 de Setembro de 2011 a 28 Setembro de 2011 e de 2 Janeiro de 2012 a 1 de Junho de 2012), num total de 1332h, sob orientação da Professora Doutora Teresa Villa de Brito e co-orientação do Dr. Gonçalo Vicente. Além da participação ativa que permitiu a assimilação e consolidação de inúmeros conhecimentos médico-veterinários, este período permitiu também desenvolver técnicas de comunicação eficientes com o proprietário e valorizar as melhores abordagens ao paciente. No decorrer deste estágio a autora teve a possibilidade de integrar de forma rotativa diversos serviços hospitalares (consulta externa, cirurgia, imagiologia e internamento), sempre sob a orientação do Médico Veterinário, onde participou nas atividades clínicas relacionadas com as diferentes especialidades: medicina preventiva, animais exóticos, cardiologia, comportamento animal, dermatologia, doenças infecciosas/parasitárias, endocrinologia, estomatologia e odontologia, gastroenterologia, hematologia, neurologia, oftalmologia, oncologia, ortopedia e traumatologia, otorrinolaringologia, pneumologia, reprodução e obstetrícia, toxicologia clínica e nefro-urologia. A análise descritiva relativa à casuística acompanhada encontra-se em anexo (Anexo 1).

Na medicina interna, a autora teve a possibilidade de efetuar o acompanhamento das consultas e de casos clínicos, realizar a anamnese e exame clínico do animal e discutir com o clínico a elaboração de um plano de diagnóstico e instituição de terapêutica adequada. Pelo facto da orientadora e co-orientador serem responsáveis pela consulta de Endocrinologia e Oncologia, respetivamente, estas áreas foram acompanhadas com maior pormenor. Nestes casos, o seguimento de consultas por marcação possibilitava um estudo prévio sobre o caso clínico, de modo a atingir uma melhor compreensão do mesmo. Durante o estágio foram realizadas reuniões com o co-orientador para discussão de alguns casos clínicos.

A componente cirúrgica envolveu a receção do animal e a realização de procedimentos tais como cateterização venosa, preparação e administração da medicação pré-cirúrgica e de indução anestésica, intubação endotraqueal e a preparação do animal (tricotomia e assépsia) e do material cirúrgico. A autora desempenhou o papel de circulante, anestesista, instrumentista ou ajudante de cirurgião, tendo havido ainda a oportunidade de realização de

pequenas suturas ou de outros procedimentos cirúrgicos na totalidade (destartarização e orquiectomias de cão e gato, ovário-histerectomias de gata e excisão de pequenos nódulos cutâneos). No período pós-cirúrgico a autora fez o acompanhamento do animal, efetuou o preenchimento da ficha de alta com a devida prescrição. As consultas de reavaliação pós-cirúrgica compreendiam a desinfecção de suturas, remoção de pontos e realização de diferentes tipos de penso. Foi ainda possível assistir a endoscopia, rinoscopia, vídeo-otoscopia e uretroscopia. Com o intuito de aprofundar os conhecimentos no que respeita à cirurgia, a autora participou em algumas intervenções cirúrgicas em cadáveres, realizada pela equipa de cirurgia.

As atividades no serviço de internamento do hospital foram realizadas em turnos de 24 horas e incluíram: proporcionar cuidados básicos de higiene e de bem-estar ao animal, realizar passeios, alimentação, fisioterapia, monitorização, preparação e administração de fármacos e de fluidoterapia, cateterização venosa, medição da pressão sanguínea e da glicémia, colheita de amostras biológicas, algaliação, limpeza e desinfecção de feridas, pensos e enemas. Foi também responsável pela entrega dos animais aos proprietários aquando da alta médica, com as devidas explicações de cuidados e terapêuticas a adotar.

No serviço de imagiologia, a autora participou na realização de radiografias, mielografias, tomografia computadorizada (TC) e ecografias (abdominal, do aparelho reprodutor e ecocardiografia). Foi responsável pela preparação e posicionamento do animal e quando necessário, pela monitorização do paciente durante e após a anestesia.

Ao abrigo do Programa Europeu de Intercâmbio ERASMUS, foi também realizado um estágio extracurricular no Hospital Veterinari Molins, em Barcelona, durante três meses (528h), com início no dia 1 de Outubro de 2011 e término no dia 29 de Dezembro de 2011, sob orientação do Dr. Jordi Grau. Foi feita uma rotação pelas diferentes especialidades, tendo assistido a diversos procedimentos, destacando-se a aplicação de Holter, a fluoroscopia e a ressonância magnética (RM). Como complemento, a autora participou na discussão diária dos casos clínicos, realizada entre os profissionais do estabelecimento. Da casuística observada, a área de intervenção de Urgências e Cuidados Intensivos foi, sem dúvida, a que teve maior impacto, seguida da Cirurgia/Anestesiologia, Cardiologia e Neurologia.

Por último, foi realizado outro estágio extracurricular na Clínica Veterinária Aristocão -24horas, em Torres Vedras, num total de 1968h tendo abrangido as áreas de Medicina Preventiva, Medicina Interna, Cirurgia, Imagiologia, Medicina Laboratorial e Gestão Clínica.

### 1. Introdução

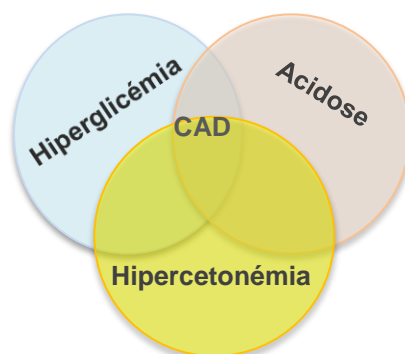
A Cetoacidose Diabética (CAD) é uma complicação grave da Diabetes Mellitus (DM) que requer uma atuação de emergência e cuidados intensivos. Pode comprometer a vida do animal, ao envolver alterações metabólicas associadas a grandes desequilíbrios na homeostasia dos fluídos e no equilíbrio eletrolítico e ácido base (Panciera, 2012).

Antes da disponibilidade da insulina nos anos de 1920, a CAD era uma causa de morte inevitável e, já posteriormente à descoberta da insulina, continuava a inspirar um prognóstico grave. Nas últimas duas décadas, muitos estudos foram realizados, auxiliando o progressivo conhecimento desta doença, da sua fisiopatologia e aplicação de novas técnicas dirigidas às complicações durante o tratamento. Todavia, a taxa de mortalidade continua a ser significativa, tanto no Homem como em animais de companhia (Wagner et al., 1999; Nartass, 2010). Assim, apesar dos grandes avanços dos últimos anos, o tratamento da CAD continua a ser um desafio para o Médico Veterinário, devido ao seu impacto multiorgânico, às doenças concomitantes e às flutuações na homeostasia. Além disso, a dinâmica durante o período de tratamento faz com que seja necessária uma monitorização cuidadosa, de modo a reconhecer quando é necessário ajustar a terapêutica (Feldman & Nelson, 2004; Panciera, 2012). É, por isso, crucial efetuar um diagnóstico atempado, identificar rapidamente complicações associadas e assegurar a efetividade do tratamento na CAD. Estes fatores são essenciais para alcançar uma menor taxa de morbilidade e mortalidade na CAD (Hess, 2009; Panciera, 2012).

### 2. Fisiopatologia

Apesar de não haver uma definição universal de CAD, diversos autores descrevem-na como uma alteração metabólica grave, caracterizada pela tríade de hiperglicémia persistente, acidose metabólica e hipercetonémia, associada, por sua vez, a cetonúria (Feldman & Nelson, 2004; Reusch, Robben & Kooistra, 2010) (Figura 1).

**Figura 1:** A tríade da CAD (hiperglicémia, hipercetonémia e acidose) (adaptado de Kitabchi et al., 2001).





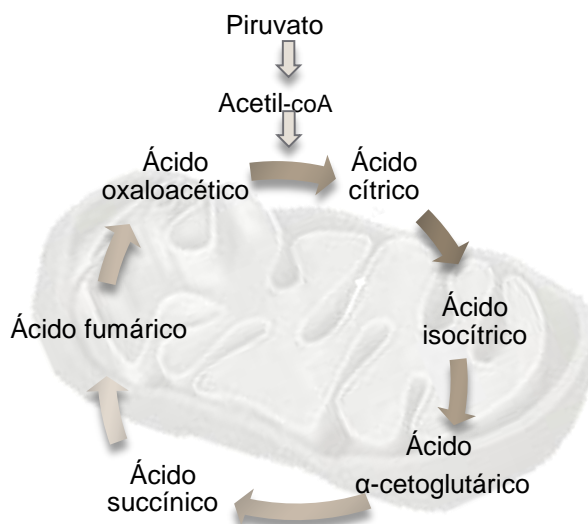
A CAD ocorre por consequência de uma deficiência relativa ou absoluta de insulina, associada a uma concentração excessiva de hormonas diabetogénicas ou hiperglicemiantes. Pode surgir como apresentação clínica inicial de DM, ou em animais diabéticos que já estejam a realizar insulino-terapia (Reusch et al., 2010; Boag, 2012). O aumento acentuado das hormonas diabetogénicas, geralmente advém de uma doença concomitante ou de um fator de stress que se sobrepõe à DM. Consequentemente, tanto a glicose como os corpos cetónicos sofrem excesso de produção e subutilização. A CAD, por si só, pode ocorrer devido à deficiência de insulina, mas a presença de glucagina em excesso acelera todo este processo (Schaer, 2010; Boag, 2012).

### 2.1. Formação de corpos cetónicos e consequências fisiológicas da sua produção excessiva

Os corpos cetónicos, além de desempenharem um importante papel no cérebro de um neonato, em períodos de escassez de glicose podem ser usados como fonte de energia alternativa por inúmeros tecidos, como cérebro, músculo cardíaco, córtex renal, glândula mamária e intestino delgado (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Cox, 2005; Nelson & Couto, 2009; Reusch et al., 2010; Engelking, 2011).

Perante uma deficiência relativa ou absoluta de insulina dá-se a ativação da hormona lípase sensitiva que, associada a uma elevada concentração de hormonas diabetogénicas (como a glucagina), promove a libertação de grandes quantidades de ácidos gordos livres (AGLs) do tecido adiposo; estes são posteriormente armazenados no fígado (Hess, 2009; Nelson & Couto, 2009; Reusch et al., 2010; Hall, 2011b). Já nos hepatócitos, os AGLs podem ser incorporados em triglicéridos, ser metabolizados em dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) e água através do ciclo do ácido cítrico ou de Krebs (Figura 2), ou podem ser convertidos em corpos cetónicos.

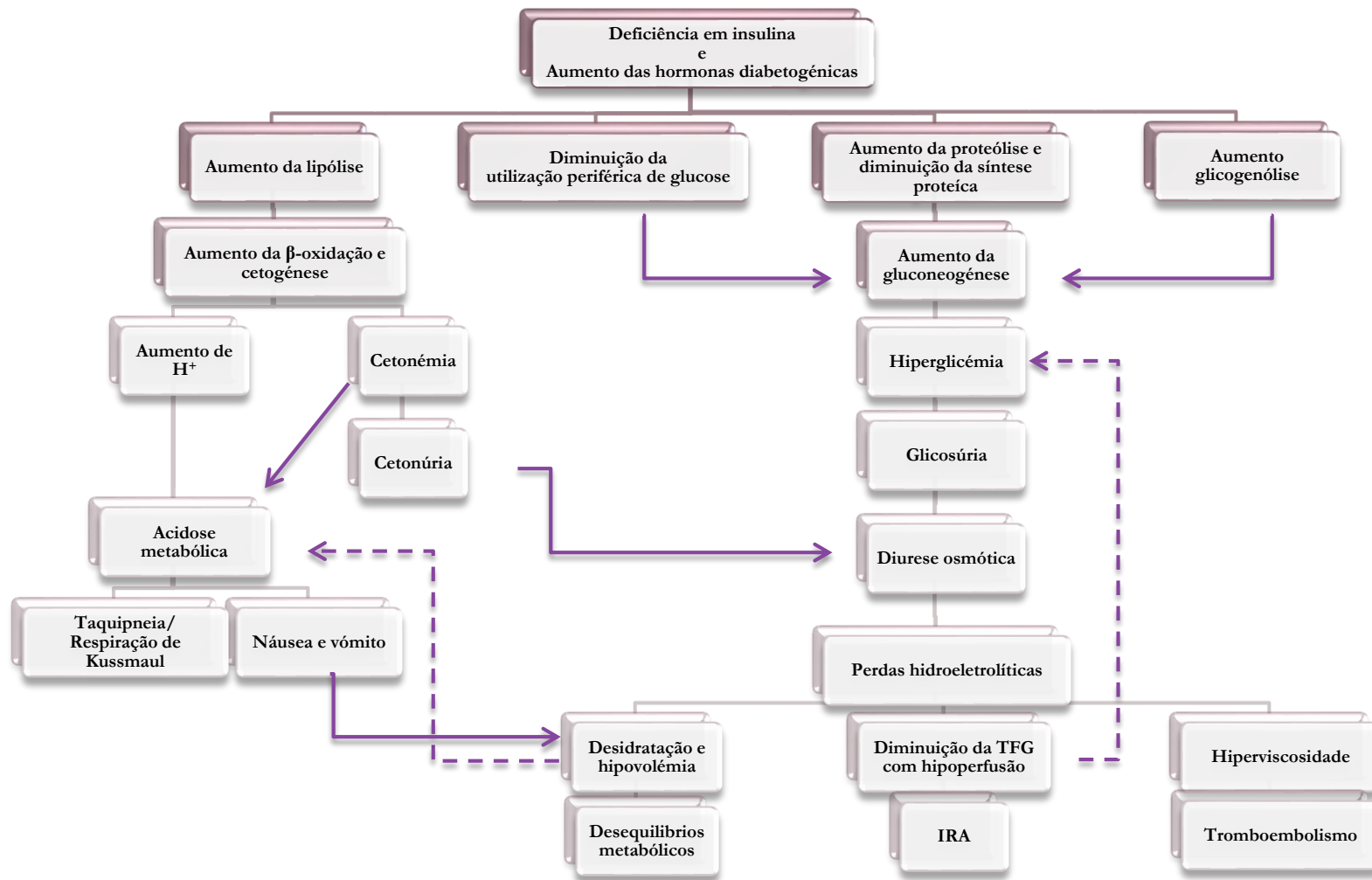
**Figura 2:** Ciclo de Krebs simplificado (Imagem original).



Os corpos cetónicos são, então, sintetizados a partir da acetil-coenzima A (acetil-coA), produto da  $\beta$ -oxidação mitocondrial dos AGLs. Em animais não diabéticos, a acetil-coA entra no ciclo de Krebs (Campos, 2005; Nelson & Cox, 2005; Murray, Granner & Rodwell, 2006); em animais diabéticos, a glicose deixa de entrar nas células em quantidades adequadas, pelo que a produção de piruvato pela glicólise é diminuída (MacIntire, 1993; Bruskiwicz, Nelson, Feldman & Griffey, 1997; Kitabchi et al., 2001; Nelson & Cox, 2005; Engelking, 2011). Deste modo, o ciclo de Krebs não utiliza toda a acetil-coA e, portanto, advém uma maior disponibilidade da mesma para a síntese de corpos cetónicos (Macintire, 1993). Os três corpos cetónicos sintetizados são o  $\beta$ -hidroxibutirato (BHB), o acetoacetato (AcAc) e a acetona. A acetil-coA é convertida em AcAc que, por sua vez, pode ser reduzido a BHB. Já a acetona forma-se espontaneamente pela descarboxilação do AcAc e, sendo volátil, é excretada por via respiratória ou renal, dando origem ao odor a acetona, característico da respiração e da urina de animais com cetose grave (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Cox, 2005; Hess, 2009; Engelking, 2011). Geralmente, a cetose e o hálito a acetona instalam-se dias antes da cetonúria (Mooney, Rand & Fleeman, 2004). Deste modo, a baixa concentração de insulina inibe o metabolismo dos corpos cetónicos, aumentando a concentração destes em circulação (hipercetonémia), como ocorre numa descompensação da DM. Consequentemente, desenvolve-se acidose metabólica, dado que tanto o AcAc, como o BHB são aniões de ácidos fortes. Além disso, a própria formação de corpos cetónicos está associada à produção de um número equivalente de iões hidrogénio, que se acumulam a nível sanguíneo, diminuindo a concentração sérica de bicarbonato ( $[\text{HCO}_3^-]$ ). Este facto promove, portanto, para a exacerbação da acidose metabólica. Esta pode tornar-se ainda mais marcada pela diminuição de ingestão de água, presença de vômito, diarreia, desidratação e hipoperfusão renal (Feldman & Nelson, 2004; Hess, 2009; Nelson & Couto, 2009; Boag, 2012) (Figura 3). Portanto, a origem da acidose metabólica é multifatorial (Bruyette, 1997; Chiasson, 2003). Em cães e gatos com CAD também é comum identificar acidose láctica e, menos frequentemente, acidose metabólica hiperclorémica (Adrogué, Wilson, Boyd, Suki, & Eknayan, 1982; Natrass, 2002; Chiasson, 2003).



**Figura 3:** Fisiopatologia da CAD: alterações metabólicas secundárias à deficiência em insulina e excesso de hormonas diabetogénicas (imagem original)





## **2.2. Desequilíbrios Hidroeletrólíticos**

O aumento da gluconeogénese hepática e a diminuição da utilização de glicose a nível periférico provocam hiperglicémia. A capacidade de reabsorção da glicose a nível dos túbulos proximais é limitada e, quando a sua concentração ultrapassa o limiar de excreção renal de 180mg/dl e de 280mg/dl no cão e gato, respetivamente, ocorre glicosúria que, por sua vez, promove a diurese osmótica (Evans & Duncan, 2003; Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009; Reusch et al., 2010). Outro facto que contribui, mais ainda, para a diurese osmótica é a hipercetonémia. A capacidade de reabsorção dos corpos cetónicos, pelas células tubulares renais é também ela excedida, levando à sua excreção por via urinária – cetonúria (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009; Boag, 2012). A estas perdas associa-se a carga aniónica característica dos corpos cetónicos que, mesmo na presença de um pH urinário elevado, promove a excreção de iões com carga positiva, como sódio, potássio, cálcio e magnésio, na tentativa de manter uma carga elétrica neutra (Boysen, 2008; Nelson & Couto, 2009; Reusch et al., 2010). Por outro lado, o aumento da excreção destes solutos compromete a reabsorção de água a nível do túbulo proximal e da ansa de Henle. Os corpos cetónicos estimulam a zona de quimiorreceptores despoletantes, desenvolvendo náusea, anorexia e sintomatologia gastrointestinal, como vômito e diarreia, que intensificam a desidratação (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004; Mazzaferro & Ford, 2012; Rand, 2013). Por sua vez, em alguns casos, a desidratação, entre outros fatores, pode resultar numa hiperviscosidade sanguínea e, conseqüentemente, favorecer o tromboembolismo (Greco, 2004). O resultado é uma perda excessiva de água e eletrólitos, hipovolémia, diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), hipoperfusão tissular e desenvolvimento de azotémia pré-renal (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004; Nelson & Couto, 2009; Reusch et al., 2010; Rozanski & Rush, 2012). Como na presença de uma TFG reduzida os cães e gatos hiperglicémicos perdem a capacidade de excretar o excesso de glicose e iões hidrogénio, a hiperglicémia e a cetonémia tornam-se ainda mais acentuadas. Deste modo, também a osmolalidade sérica sofre um aumento, devido à diurese osmótica que leva a maiores perdas hidroeletrólíticas. Por outro lado, a hiperosmolalidade sérica provoca a saída de água das células, levando a uma desidratação celular e a um eventual estado comatoso (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009). No entanto, numa fase inicial, o cérebro apresenta mecanismos de compensação, de modo a controlar a perda hídrica e prevenir a desidratação celular cerebral (Rozanski & Rush, 2012).

As conseqüências da acidose metabólica, hiperosmolalidade, diurese osmótica, desidratação e desequilíbrios hidroeletrólíticos podem comprometer a vida do animal e são determinantes no estabelecimento do prognóstico de animais com CAD (Feldman & Nelson, 2004; Hess, 2009; Nelson & Couto, 2009; Boag, 2012).

### **2.3. Mecanismo da insuficiência insulínica**

O fator principal para o desenvolvimento da CAD é, sem dúvida, a deficiência em insulina. Num animal saudável, a insulina é produzida e secretada pelas células  $\beta$ -pancreáticas, em resposta ao aumento da glicémia e os seus efeitos anabólicos incluem a formação de glicogénio, o armazenamento de aminoácidos sob a forma de proteínas e o armazenamento de ácidos gordos no tecido adiposo (Hess, 2009; O'Brien, 2010). Por outro lado, os efeitos catabólicos da glucagina abrangem a glicogenólise, proteólise e lipólise. Quando existe uma deficiência em insulina, a hiperglicémia pode desenvolver-se por vários mecanismos: aumento da gluconeogénese, glicogenólise acelerada e/ou por subutilização de glicose nos tecidos periféricos (Kitabchi et al., 2001).

Como referido anteriormente, sendo a insulina um forte inibidor da lipólise e da oxidação de AGLs, uma deficiência relativa ou absoluta de insulina promove um aumento da lipólise e da disponibilidade destes no fígado para o desenvolvimento de cetogénese (Feldman & Nelson, 2004). Teoricamente, todos os cães e gatos com CAD têm uma deficiência relativa ou absoluta em insulina (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009). Feldhahn, Rand e Martin (1999) verificaram que os gatos diabéticos apresentavam seis vezes menor sensibilidade à insulina que os gatos saudáveis. Em animais com CAD (quer naqueles anteriormente diagnosticados com DM, quer em situações de novos diagnósticos), a concentração sérica de insulina endógena presente é baixa ou indetetável, face à hiperglicémia presente, comparativamente aos animais com DM não complicada; nestes atinge valores semelhantes à concentração observada em animais saudáveis ou em jejum (ou seja, 5-20  $\mu$ U/ml) (Parsons, 2002; Feldman & Nelson, 2004). Durocher e seus colaboradores (2008) constataram que canídeos com concentrações elevadas de corpos cetónicos (superiores a 1000  $\mu$ mol/l) apresentavam uma concentração sérica de insulina inferior a 5  $\mu$ U/ml, enquanto que nenhum indivíduo com insulinémia superior a 20  $\mu$ U/ml tinha uma cetonémia superior a 200  $\mu$ mol/ml. Assim, sugeriram que são apenas necessárias pequenas quantidades de insulina para controlar a cetose em canídeos, o que suporta a prática de insulinoaterapia na resolução de um quadro de cetose diabética (CD) ou CAD. Na verdade, em animais com CAD sujeitos a insulinoaterapia, a concentração de insulina poderá mesmo estar aumentada (Nelson & Couto, 2009). Contudo, a deficiência de insulina não é, por si só, a única causa fisiológica para o desenvolvimento de CAD (Parsons, 2002; Feldman & Nelson, 2004). Desta forma, assume-se que outros fatores possam estar presentes, como uma concentração elevada de glucagina (ou, menos frequentemente, de cortisol e catecolaminas), contribuindo para o desenvolvimento da CAD. Alguns cães e gatos diabéticos, apesar da administração diária de insulina desenvolvem CAD, dado que apresentam resistência à mesma (trata-se, então, de uma deficiência “relativa”, cuja concentração sérica pode mesmo estar aumentada). A resistência insulínica ocorre quando a concentração sérica de insulina normal não consegue manter a normoglicémia (Ihle & Nelson, 1991; Feldman & Nelson, 2004). Esta resistência pode ser consequência do aumento da

concentração de hormonas diabetogénicas, associado a outras alterações metabólicas, como a elevação da concentração sérica de AGL, aminoácidos e acidose metabólica. Nestes casos, a homeostasia da glicose gere-se pela sensibilidade do organismo à insulina e pela quantidade de insulina secretada pelas células  $\beta$ -pancreáticas ou administrada de forma exógena. Portanto, a necessidade de insulina diária pode ser superior à administrada (Feldman & Nelson, 2004).

#### **2.4. Mecanismo das hormonas diabetogénicas**

Os níveis de hormonas diabetogénicas em circulação, nomeadamente da glucagina, epinefrina, norepinefrina, cortisol e hormona do crescimento (GH), estão geralmente aumentados no Homem com CAD (Luzi et al., 1988). Em condições normais, o papel destas hormonas caracteriza-se por manter a glicémia acima de 3.3mmol/L (>60mg/dl). Em situações de stresse, ou na presença de doenças concomitantes, o aumento destas hormonas em circulação, nomeadamente da glucagina e da epinefrina, exercem um efeito antagónico à insulina e acentuam a sua deficiência através de mecanismos de resistência. Estes mecanismos levam a hiperglicémia e a cetonémia que, associados a inúmeros desequilíbrios, originam uma descompensação metabólica (Feldman & Nelson, 2004; Rozanski & Rush, 2012).

De todas as hormonas diabetogénicas, a glucagina tem sido considerada a hormona mais influente na cetogénese, na medida em que tem ações fisiológicas opostas às da insulina, potenciando a glicogenólise e gluconeogénese e atuando diretamente na cetogénese hepática (Feldman & Nelson, 2004; Cunningham, 2009). Na verdade, a CAD é caracterizada por um aumento do rácio glucagina/insulina, muitas vezes motivado por um episódio de stresse, nem sempre identificável (Kerl, 2001; Hess, 2009). Porém, recentemente constatou-se que algumas citoquinas e hormonas parecem ter um papel ainda maior que a glucagina, no desenvolvimento da CAD em canídeos (O'Neill, Drobatz, Satyaraj & Hess, 2012).

As catecolaminas promovem a cetogénese pelo estímulo da lipólise e aumentam a glicémia através da inibição da captação de glicose no músculo, neoglucogénese e glicogenólise. Também o cortisol e a GH aumentam a lipólise, aquando de deficiência absoluta ou relativa de insulina, bloqueiam a ação da insulina nos tecidos periféricos e potenciam o efeito estimulante da epinefrina e da glucagina na produção de glicose. A combinação de deficiência em insulina e o excesso de hormonas diabetogénicas, nomeadamente o cortisol e a epinefrina, promovem ainda o aumento do catabolismo proteico (Feldman & Nelson, 2004; Guyton & Hall, 2011b). Por sua vez, o aumento em circulação de aminoácidos, tal como a alanina, disponibiliza o substrato à gluconeogénese hepática, aumentando, assim, a glicémia (Kitabchi & Murphy, 1988; English & Williams, 2004; Greco, 2004).

Todos estes fatores são, então, responsáveis pelas manifestações clínicas associadas à CAD.



### **3. Epidemiologia e Fatores de Risco**

A CAD ocorre mais frequentemente em cães e gatos com DM não diagnosticada. Também se pode desenvolver em cães e gatos diabéticos que estejam a ser sujeitos a insulino-terapia (recebendo doses inadequadas) e, associada à presença de doenças concomitantes (Parsons, 2002; Feldman & Nelson, 2004; Hume et al., 2006). Num estudo realizado em 104 gatos com DM, mais de um terço dos indivíduos desenvolveram CAD (Crenshaw & Peterson, 1996). Embora esta situação possa ocorrer em qualquer período da vida dos cães e dos gatos, a média de idades é de 8 e 9 anos para cães e gatos, respetivamente (Bruskiewicz, Nelson, Feldman & Griffey, 1997; Hume et al., 2006). Até ao momento, não foi estabelecida nenhuma predisposição rácica ou de género para o desenvolvimento da CAD. Parece haver uma maior predisposição em animais com doenças concomitantes (Parsons, 2002; Feldman & Nelson, 2004; Hume et al., 2006; Hess, 2009). No Homem, a CAD tem sido frequentemente relatada em indivíduos com DM tipo I (ou diabetes mellitus insulino-dependente – DMID), apesar de também poder ocorrer em indivíduos com DM tipo II (diabetes mellitus não insulino-dependente – DMNID), principalmente sob condições de stresse, infeções graves, traumatismos, alterações cardiovasculares ou outras emergências (Buse, Polonsky & Burant, 2011). De facto, em canídeos, também parece haver uma maior predisposição em indivíduos com DMID (Chastain, 1981; Hume et al., 2006).

### **4. Anamnese, Exame Físico e Sinais Clínicos**

Tendo em conta a importância das doenças concomitantes na etiologia da CAD, a anamnese deve ser bem aprofundada, com o objetivo de identificar possíveis alterações e estabelecer a lista de diagnósticos diferenciais (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004). Até porque, na maioria das vezes, a recolha de uma boa anamnese, exame físico e exames complementares apropriados são suficientes para diagnosticar doenças concomitantes, com o intuito de determinar um tratamento mais adequado. Dado que a associação entre a CAD e a DM recentemente diagnosticada são tão próximas, parte da sintomatologia em cães e gatos com CAD é similar face à dos diabéticos não cetoacidóticos (Greco, 2004). Contudo, os dados da anamnese e o exame físico diferem entre animais, devido à progressão natural da doença e pelo tempo existente entre o início da CAD e o seu diagnóstico. É possível observar animais cetónicos sem sinais sistémicos (na CD) e outros com descompensação diabética, que desenvolveram acidose metabólica (na CAD). Os sinais clássicos sugestivos de DM não complicada – poliúria (PU), polidipsia (PD), polifagia (PF) e perda de peso (PP) – desenvolvem-se numa fase inicial, mas podem não ser observados pelo proprietário, ou este não os considerar relevantes de mencionar (Crenshaw & Peterson, 1996; Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004). O intervalo de tempo desde que se estabelece a DM até ao desenvolvimento de sinais sistémicos, característicos da CAD, é imprevisível e podem manifestar-se em poucos dias ou até 6 meses depois. Na verdade, existem alguns casos de animais diagnosticados

com DM estabilizados durante vários meses sem recorrerem a tratamento. Mesmo com a cetonémia, cetonúria e acidose metabólica estabelecidas, geralmente, a gravidade dos sinais apenas se torna evidente ao fim de uma semana (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009).

Nos felídeos com CAD é mais comum a presença de anorexia ou redução de apetite do que a PF (Crenshaw & Peterson, 1996). Assim, a presença de sinais sistêmicos (como letargia, náusea, anorexia e vômito) revelam o desenvolvimento e agravamento da cetonémia e acidose metabólica. A gravidade destes sinais está diretamente relacionada com a exacerbação da acidose metabólica e doenças concomitantes (Greco, 2004; Boag, 2012).

O exame físico deve começar por se centrar no aparelho cardiovascular, respiratório e sistema nervoso (Boag, 2012). Os sinais clínicos mais comuns são hipotermia, desidratação, depressão, fraqueza, letargia, pelo em mau estado, taquipneia (sem dispneia), vômito e, por vezes, um forte odor a acetona no hálito (Crenshaw & Peterson, 1996; Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004; Nelson & Couto, 2009; Boag, 2012). Se o animal se encontrar em choque hipovolêmico pode manifestar ainda taquicardia, com alterações concomitantes na qualidade do pulso, cor das mucosas, tempo de repleção capilar (TRC) e sinais característicos de desidratação, como mucosas secas e aumento do sinal de prega de pele. A auscultação pulmonar, geralmente, não revela grandes alterações, embora tenha de ser realizada cuidadosamente, uma vez que poderá estar presente pneumonia por aspiração, como consequência de vômito em animais deprimidos, ou outras alterações face à presença de doenças concomitantes (Boag, 2012). Na presença de acidose metabólica, o animal pode apresentar hiperventilação, secundária à respiração de Kussmaul, que corresponde a uma respiração lenta e profunda (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009; Reusch et al., 2010). Os animais podem apresentar-se deprimidos sem, contudo, manifestarem alterações neurológicas (Boag, 2012), devido à desidratação, choque, acidose grave e hiperglicémia (Reusch et al., 2010).

Também a sintomatologia do trato gastrointestinal, como vômito, dor e distensão abdominal, pode estar presente em animais com CAD, em parte pela presença de doenças concomitantes, como pancreatite ou uma eventual peritonite. O vômito e a dor abdominal presentes na CAD têm normalmente um aparecimento agudo, depois da DM estar estabelecida. No entanto, muitas vezes estas alterações podem ser intermitentes, variando entre um período de dias até semanas antes da apresentação clínica do animal. Assim, outras alterações a nível abdominal devem também ser consideradas (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009).

Diversos sinais comumente encontrados na DM, como hepatomegália, cataratas em cães e posição plantígrada em gatos (neuropatia diabética), podem também estar presentes na CAD (Plotnick & Greco, 1995). Além disso, atendendo à possibilidade de doenças concomitantes, pode verificar-se ainda anemia (por exemplo, na IR), icterícia em gatos, lipidose hepática ou

pancreatite aguda (Bruskiewicz et al., 1997; Greco, 2004; Reusch, 2010).

## **5. Diagnóstico**

Embora o diagnóstico de CAD seja baseado na presença de sinais clínicos sugestivos de DM (como PU, PD, PF e PP), na identificação de hiperglicemia e glicosúria, associada à presença de acidose metabólica e de cetonemia ou cetonúria, é recomendada a realização de outros exames complementares. A sua utilidade justifica-se pela tentativa de identificação de doenças concomitantes ou para conhecer a gravidade da acidose metabólica e dos desequilíbrios hidroeletrólíticos, de modo a obter-se uma otimização do tratamento (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009; Boag, 2012). O perfil mínimo de testes sugerido para a CAD varia consoante o autor, mas todos referem uma abordagem minuciosa, no que respeita aos exames complementares necessários. Segundo Feldman & Nelson (2004), os testes mínimos a realizar aquando da suspeita de CAD incluem urianálise, glicemia, medição de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) venoso e gasimetria arterial, hematócrito (Ht), eletrólitos, proteínas totais (PT), ureia e creatinina. Após iniciar o tratamento da CAD podem ser realizados exames adicionais, de modo a identificar outros desequilíbrios e doenças concomitantes, tais como hemograma (Hg), painel bioquímico e meios complementares imagiológicos, como ecografia abdominal e radiografia torácica (O'Brien, 2010).

### **5.1. Urianálise e Urocultura**

A urianálise é um exame complementar de extrema importância no diagnóstico de CAD, pois fornece uma ampla variedade de informações em simultâneo, incluindo, a presença de glicosúria e cetonúria. A cetonúria permite diagnosticar CD ou CAD, que deve ser diferenciada por outros meios de diagnóstico (Feldman & Nelson, 2004).

A utilização de testes semiquantitativos era um dos métodos tradicionais de diagnóstico para deteção de corpos cetónicos, observando-se esta prática tanto em Medicina Humana, como em Medicina Veterinária (Laffel, 1999; Feldman & Nelson, 2004). No entanto, publicações recentes têm realçado a importância da avaliação dos corpos cetónicos, através da utilização de soro ou plasma nas tiras destinadas à urianálise (medição da cetonemia), ou por outros métodos considerados mais precisos (DiTommaso et al., 2009; Zeugswetter & Pagitz, 2009). A utilização de plasma sanguíneo nas tiras de urina torna-se particularmente importante em animais com oligúria por IR, ou naqueles cuja bexiga não é palpável ao exame físico, ou ainda em situações de emergência clínica, em que é imprescindível um rápido diagnóstico (Boag, 2012). Em condições normais, existe um rácio relativamente estável entre o AcAc e o BHB (1:1). Com o agravamento da CAD, nomeadamente da hipóxia tecidual e da acidose metabólica, o rácio BHB:AcAc pode variar entre 3:1 a 20:1 (Li, Lee, MacGillivray, Schaefer & Siegel, 1980; Laffel, 1999). No entanto, é importante salientar que as tiras de urina baseiam-

se numa reação do nitroprussiato, que deteta unicamente o AcAc, mas não o BHB que, na presença de hipoperfusão e choque, é produzido em maiores quantidades, comparativamente ao AcAc (Goldstein et al., 2004; Boag, 2012). Apesar da maioria dos estudos se referir ao BHB, como o corpo cetónico em maior concentração na CAD, um estudo recente sugere que o AcAc em canídeos com CAD pode estar em maior concentração que o BHB (Durocher, 2008). Contudo, não é comum desenvolver-se CAD sem aumento do AcAc, uma vez que, à medida que a CAD se estabelece, o BHB é metabolizado a AcAc, e a concentração de cetonúria detetada pelas tiras de urina começa substancialmente a ser superior (Nelson & Couto, 2009; Boag, 2012). Esta alteração explica o paradoxo clínico presente quando, numa fase inicial, as tiras de urina não revelam a presença de cetonúria, mas após o 2º ou 3º dia de tratamento, se confirma a positividade da cetonúria, independentemente das melhorias clínicas. Por este motivo, na abordagem inicial, a dose de insulina a administrar deverá depender, essencialmente, dos valores de glicémia (Shaer, 2010). Portanto, uma hipercetonémia grave pode ser subestimada ou, até mesmo, não detetada, se apenas for medida a concentração de AcAc sérica, através das tiras de urina (Weingart, Lotz & Kohn, 2012). Além disso, as tiras de urina recorrem a um diagnóstico visual qualitativo e subjetivo, sujeito a erros de interpretação (Foreback, 1997). É ainda importante referir que, recorrendo à utilização de uma amostra de urina, os resultados deste teste podem também ser falseados, na presença de outros fármacos na urina, quando a tira foi exposta ao ar durante um longo período de tempo, entre outros exemplos (Csako, 1987; Feldman & Nelson, 2004).

Por todas as limitações já referidas, atualmente, tanto em Medicina Humana, como em Medicina Veterinária, são aconselhados os métodos de doseamento de BHB sanguíneo, preferencialmente através da utilização de um aparelho portátil, facilitando um rápido diagnóstico, bem como a monitorização da CAD. No entanto, a grande desvantagem é o facto de este equipamento não estar ainda disponível em todos os estabelecimentos clínicos e o envio de uma amostra para análise laboratorial não permitir um rápido diagnóstico (Duarte et al., 2002; Di Tomasso et al., 2009; Aroch, Shechter-Polak & Segev, 2012; Weingart, Lotz & Kohn, 2012; Zeugswetter & Rebuzzi, 2012). Em Medicina Humana, a medição sérica de BHB evidenciou benefícios em termos de redução do tempo de internamento, de custos associados ao tratamento da CAD e uma resolução da cetose mais precoce (Klocker, Phelan, Twigg & Craig). Contudo, é de salientar que o diagnóstico de CAD não se define pelo resultado de um único exame complementar (Duarte et al., 2002; Di Tomasso et al., 2009).

Outro parâmetro a considerar na urinanálise é a avaliação da densidade urinária (DU), bem como do sedimento. Geralmente, a DU encontrada num indivíduo com CAD revela valores iguais ou superiores a 1.030 (Mazzaferro & Ford, 2012). Na presença de azotémia, a DU é normalmente usada para avaliar se a origem da azotémia é renal ou pré-renal. Uma DU inferior a 1020 pode sugerir doença renal primária ou presença de doença concomitante que favoreça a diabetes insípida nefrogénica secundária, como no hiperadrenocorticismismo (HAC).

Porém, a medição da DU apresenta algumas limitações em animais com CAD. Por exemplo, quando se recorre ao refratômetro, a presença de glicosúria pode aumentar o valor da DU. Para glicosúria de 2% ou 4+ na tira de urina, a DU aumenta em cerca de 0,008 a 0,010. Além disso, independentemente da função renal intrínseca, devido à presença de diurese osmótica, há uma tendência para hipo- ou isostenúria (Feldman & Nelson, 2004; Boag, 2012).

A presença de proteinúria pode estar relacionada com a infeção do trato urinário (ITU) ou com alteração glomerular, pelo que a avaliação do rácio proteína:creatinina urinária (UPC) ajuda a determinar a sua importância (Feldman & Nelson, 2004).

Por último, considerando a frequência elevada de ITU em pacientes diabéticos, é recomendável a realização de uma urocultura (Feldman & Nelson, 2004; Boag, 2012). Bruskiewicz e seus colaboradores (1997) observaram que 4 de 24 felídeos com CAD, apresentaram crescimento bacteriano na amostra de urina recolhida por cistocentese. Num estudo realizado em 127 cães com CAD, Hume e seus colaboradores (2006) verificaram que, perante a avaliação microscópica do sedimento urinário, a maioria dos canídeos com CAD apresentavam menos de 5 leucócitos/campo e 20% dos cães que realizaram urocultura revelaram crescimento de bactérias aeróbias. Neste contexto, a *Escherichia coli* foi a bactéria mais frequentemente encontrada (em 38% dos cães com resultado da urocultura positiva). Face à reduzida frequência de crescimento bacteriano, Hess (2009) sugere que estes valores sejam o resultado da imunossupressão característica da DM e da diminuição da capacidade de mobilização de leucócitos para o local da infeção.

## **5.2. Glicémia**

Os valores de glicémia em cães e gatos com CAD é marcadamente elevada (em média de 500mg/dl), podendo oscilar entre 200mg/dl e concentrações superiores a 1000mg/dl, estas últimas com características da síndrome hiperosmolar (Feldman & Nelson, 2004). Inicialmente, a glicémia torna-se extremamente elevada devido à desidratação acentuada, hipovolémia e, conseqüentemente, diminuição da TFG, como referido anteriormente. De facto, nas primeiras horas de fluidoterapia, verifica-se uma diminuição marcada da glicémia, independentemente da administração de insulina (Conally, 2002).

A determinação da glicémia pode ser realizada através da utilização do glucómetro ou recorrendo a métodos laboratoriais (Stein & Greco, 2002). Apesar do primeiro método revelar resultados mais rapidamente, o último consiste numa técnica mais precisa, obtendo-se valores superiores em 18-36mg/dl, comparativamente aos do glucómetro (Rand & Marshall, 2005). Já existem outras técnicas de monitorização contínua de glicémia com grandes vantagens face às referidas anteriormente. No entanto, os custos elevados na aquisição deste material ainda limitam, de certa forma, o seu uso em Medicina Veterinária (Davison, Slater, Herrtage, Church, Judge, Ristic & Catchpole, 2003; Reineke, Fletcher, King & Drobatz, 2010; Surman & Fleeman, 2013).

Uma vez que a glicose está apenas presente no plasma, os valores de glicémia são influenciados por diferentes níveis de Ht e, em animais anêmicos, pode mesmo ser sobrestimada. Contrariamente, quando o Ht é elevado, a medição da glicémia pode ser diminuída (Wiener, 1995; Tang, Lee, Louie & Kost, 2000; Knottenbeld, 2005).

### **5.3. Alterações do equilíbrio ácido-base**

A acidose metabólica está diretamente relacionada com o prognóstico dos indivíduos com CAD e resulta da cetonémia acentuada (Hume et al., 2006). Pode ser identificada por valores baixos de pH (menores que 7,2, podendo atingir valores de 6,6) e baixa  $[\text{HCO}_3^-]$  (inferior a 12mmol/l) na avaliação dos gases venosos ou arteriais, associado ao aumento da concentração de hidrogénio. A pressão parcial de  $\text{CO}_2$  ( $\text{pCO}_2$ ) é também frequentemente baixa, refletindo uma compensação respiratória. Valores de pH inferiores a 7 poderão comprometer por si só a vida do animal e dificultam a resposta positiva ao tratamento (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004; Boag, 2012). A acidose metabólica pode manifestar-se através de letargia, vômito, hiperventilação, diminuição da contractilidade miocárdica, vasodilatação periférica, estupor e coma (Greco, 2004). Uma descrição mais pormenorizada das consequências da acidose metabólica pode ser observada no Anexo 2, Tabela 8.

### **5.4. Osmolalidade Sérica**

A hiperosmolalidade é uma das complicações da CAD mais frequentemente observadas no Homem, que pode ter efeitos profundos a nível do sistema nervoso central (SNC) e na própria consciência. Já nos cães e gatos é incomum a presença de uma hiperosmolalidade grave (>350 a 400 mOsm/kg), em parte devido à hiponatrémia concomitante (Fleckman, 1993; Crenshaw & Peterson, 1996; Feldman & Nelson, 2004). Os fatores determinantes da osmolalidade são a concentração sérica de sódio ( $[\text{Na}^+]$ ) e, menos marcantes, a de potássio ( $[\text{K}^+]$ ) e glicose, o que explica a baixa incidência de complicações neurológicas durante o tratamento em animais com CAD, com a utilização de fluídos isotónicos (Schermerhorn & Barr, 2006; Kotas, Gerber, Moore & Schermerhorn, 2008).

Os limites normais de osmolalidade sérica em cães e gatos variam de 290 a 310mOsm/kg (Greco, 2004), e pode ser calculada pela seguinte fórmula (Feldman & Nelson, 2004):

$$\text{Osmolalidade (mOsm/kg)} = 2 ([\text{Na}^+] + [\text{K}^+] \text{ mEq/l}) + 0,05(\text{glicose mg/dl})$$

A glicose é incluída nos cálculos da osmolalidade, uma vez que na presença de insulínopénia, a glicose mantém-se no espaço extracelular, criando um gradiente osmótico entre o espaço extra e intracelular. Geralmente, a hiperosmolalidade em animais com CAD não é muito pronunciada, sendo resolvida através da administração de fluídos isotónicos por via endovenosa (IV), associados à insulínoterapia (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004; Kotas et al., 2008). Porém, esta abordagem deve ser realizada lentamente, de modo a minimizar uma rápida deslocação da água do compartimento extracelular para o intracelular. Num

estudo de Bruskiwicz e seus colaboradores (1997) verificou-se que, apesar de a osmolalidade ter sido comumente encontrada na apresentação clínica de gatos com CAD, a grande maioria não necessitou de fluídos hipotônicos para a sua resolução.

### 5.5. Diferencial Iônico

A concentração sérica de aniões e de catiões devem ser semelhantes, de modo a manter a neutralidade. O *anion gap* corresponde à diferença entre os catiões (como o sódio e o potássio) e os aniões (como cloro e bicarbonato) medidos por rotina, ou seja, representa o excesso de aniões em circulação que não são medidos por rotina nas análises bioquímicas. Geralmente a  $[Na^+]$  e  $[K^+]$  por litro é maior do que a de  $[Cl^-]$  e  $[HCO_3^-]$ . O *anion gap* aumentado resulta da diminuição dos catiões não medidos (como cálcio e magnésio) ou por aumento dos aniões não medidos (fosfato, sulfato, ácidos orgânicos e proteínas com carga negativa), sendo esta última situação mais comum (Feldman & Rosenberg, 1981). Num animal saudável há uma maior  $[Na^+]$  e  $[K^+]$ , comparativamente à concentração de cloro e bicarbonato (Feldman & Rosenberg, 1981). O *anion gap* pode ser, então, calculado através da seguinte fórmula (Feldman & Rosenberg, 1981; Boag, 2012):

$$\text{Anion gap} = (Na^+ + K^+) - (HCO_3^- + Cl^-)$$

A acidose metabólica presente na CAD é provocada, geralmente, pela presença de um *anion gap* elevado, entre 20 a 35mEq/l (num animal saudável, encontra-se entre 12 a 16 mEq/l) (Feldman & Rosenberg, 1981; Adrogué, Wilson, Boyd, Suki, & Eknayan, 1982; Hopper & Epstein, 2012). Schaer (2010) salienta mesmo que a CAD é acompanhada de um *anion gap* superior a 30mEq/L.

A acidose metabólica deve ser diferenciada de outras causas de aumento de *anion gap* (Anexo 2, Tabela 9), como acidose láctica, insuficiência renal (IR) e intoxicação por etilenoglicol, e de acidose hiperclorêmica (Feldman & Nelson, 2004; Boag, 2012).

Muitas vezes, nos animais com CAD, a retenção de cloro tenta compensar a carga negativa perdida pelos corpos cetônicos e bicarbonato, com o intuito de manter a eletroneutralidade. Assim, pode suceder-se acidose hiperclorêmica, atribuída geralmente a um *anion gap* normal (Adrogué et al., 1982; Guyton & Hall, 2011a).

### 5.6. Hemograma

O Ht pode sofrer oscilações durante a progressão do tratamento, pelo que a sua monitorização é relevante no decorrer do internamento. Geralmente, o Hg evidencia hemoconcentração, face à desidratação presente num animal com CAD (Boag, 2012). Quando um canídeo apresenta um Ht inferior a 35%, é também de considerar a possibilidade de perda de sangue, supressão medular ou outra alteração que leve a anemia (Feldman & Nelson, 2004). A presença de anemia é comum, particularmente em gatos, devido à maior suscetibilidade à formação de corpos de Heinz e lesões oxidativas dos eritrócitos que aumentam a sua

fragilidade (Christopher, 1995; Commazi, Spagnolo & Bonfanti, 2004). Além disso, a observação de corpos de Heinz em gatos ocorre muitas vezes sem anemia (Christopher, 1995). Esta pode ainda estar associada a hipofosfatemia (Crenshaw & Peterson, 1996). Adicionalmente, alterações na coagulação e viscosidade sanguínea podem ser encontradas na DM e, portanto, na CAD. No entanto, muitas destas coagulopatias podem estar relacionadas com outras doenças concomitantes (Hess, Saunders, Van Winkle & Cynthia, 2000). Num estudo em 127 canídeos com CAD, 50% apresentavam trombocitose (Hume et al., 2006). Quando a CD não é complicada, o Hg geralmente revela a presença de leucocitose sem evidência de toxicidade de neutrófilos (Bruskiewicz et al., 1997). Uma leucocitose superior a  $20 \times 10^3/\mu\text{l}$  (Shaer, 2010) ou  $30 \times 10^3/\mu\text{l}$  (Feldman & Nelson, 2004), a presença de neutrófilos tóxicos ou degenerativos, ou um desvio à esquerda significativo de células imaturas (esta última com maior ênfase nos gatos) leva à suspeita de um foco inflamatório, associado ou não a infeção, como na presença de uma doença concomitante, como a pancreatite (Bruskiewicz, 1997; Crenshaw & Peterson, 1996; Feldman & Nelson, 2004; Boag, 2012). De facto, Hume e seus colaboradores (2006) verificaram que 64% dos cães que se apresentaram com CAD tinham leucocitose, por neutrofilia. Um estudo em crianças diabéticas não encontrou correlação entre a leucocitose e infeção bacteriana (Efsthathiou et al., 2002). De facto, Flood e Chiang (2001) verificaram que a leucocitose se correlacionava com o pH e a  $[\text{HCO}_3^-]$  e que, portanto, na maioria das vezes, refletia a gravidade da CAD. Em função destes e outros parâmetros, English e Williams (2013) apresentam uma tabela para avaliação da gravidade da CAD no Homem (Anexo 2, Tabela 10).

### **5.7. Concentração Sérica de Sódio e Cloro**

A  $[\text{Na}^+]$  pode variar consoante os desequilíbrios hidroeletrólíticos que se verificam em cada animal na CAD (Boag, 2012). A hiponatremia é comum na CAD, cuja origem advém não só das perdas urinárias resultantes da diurese osmótica, como também de perdas gastrointestinais, da presença de hiperglucaginemia e da hiperosmolalidade (Greco, 2004; Shaer, 2010). Uma  $[\text{Na}^+]$  normal na presença de hiperglicémia representa perdas hídricas excessivas e hiperosmolalidade (Kerl, 2001b). Na maioria dos casos, os cães e gatos com CAD apresentam alterações significativas na concentração de sódio total, independentemente da sua concentração sérica. Num estudo que incluiu 72 canídeos com CAD, 62% estavam hiponatremicos e apenas 7% estavam hipernatremicos (Feldman & Nelson, 2004). No que diz respeito aos felídeos, Bruskiewicz e seus colaboradores (1997) verificaram que, em 42 gatos com diagnóstico de CAD, 80% estavam hiponatremicos.



Contudo, deve averiguar-se se a hiponatremia é real ou se o resultado apresenta alguma limitação (pseudohiponatremia), uma vez que a medição da  $[Na^+]$  é influenciada pela presença de hipertrigliceridemia, hiperproteinemia ou por hiperglicemia (Boag, 2012). Na presença de lipemia grave, a  $[Na^+]$  diminui aproximadamente 0,002mEq/L por cada mg/dl de lípidos sérico; numa situação de hiperproteinemia, por cada g/dl de PT superiores a 8g/dl, a  $[Na^+]$  diminui aproximadamente 0,25mEq/L. Por último, a própria hiperglicemia também pode levar a hiponatremia, na medida em que o aumento de glicose no espaço extracelular desloca a água do espaço intracelular, diluindo a  $[Na^+]$ . Assim, por cada aumento de 100mg/dl de glicose acima do intervalo de referência da espécie, a  $[Na^+]$  diminui cerca de 1,6mEq/L. Por esta razão, as causas subjacentes devem ser corrigidas antes de se efetuar qualquer tratamento mais intensivo (Feldman & Nelson, 2004; Shaer, 2010; Boag, 2012; DiBartola, 2012). Deste modo, uma diminuição nos valores de hiperglicemia podem, por si só, corrigir a hiponatremia. Porém, apesar de o conhecimento destes valores ser de extrema importância, a correção da hiponatremia real não deve ser feita num período curto, devido ao risco de agravamento da depressão mental no animal (Feldman & Nelson, 2004; Boag, 2012). Este mecanismo explicar-se-á mais adiante. Embora pouco frequente, também é possível observar hipernatremia e hiperclorémia em animais com CAD, como resultado da falta de ingestão de água associada às perdas hídricas urinárias excessivas. A hipernatremia, associada à hiperglicemia persistente, leva a um aumento da osmolalidade ( $>400\text{mOsm/kg}$ ) e, conseqüentemente, a alterações do SNC. Os sinais clínicos presentes incluem irritabilidade, fraqueza e ataxia, e, com o agravamento da hipernatremia, pode ser observado estado de coma e convulsões (Feldman & Nelson, 2004; DiBartola, 2012).

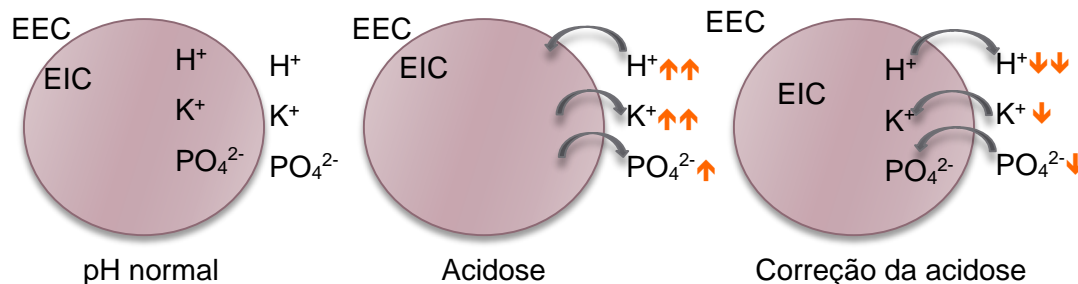
### **5.8. Concentração Sérica de Potássio**

A  $[K^+]$  em cães e gatos saudáveis varia entre 3,5-4,5 mEq/l (Feldman & Nelson, 2004). Em indivíduos com CAD pode estar diminuída, normal ou aumentada (Shaer, 2010). Grande parte dos animais com CAD apresentam uma diminuição da concentração de potássio total, cuja gravidade depende da duração do estado crítico, função renal e estado nutricional prévio (Feldman & Nelson, 2004). De facto, verificou-se que 45% de 120 cães e 67% de 42 gatos apresentavam-se hipocalémicos antes de iniciar o tratamento da CAD (Bruskiewicz et al., 1997; Hume et al., 2006). Além disso, Hume e seus colaboradores (2006) encontraram uma grande percentagem de animais (92%) com hipocalémia em pelo menos uma das medições efetuadas durante o tratamento da CAD.

Com o desenvolvimento da CAD, a desidratação celular e a hipovolémia tornam-se mais exuberantes pelos mecanismos anteriormente referidos, o que leva a um maior desequilíbrio na  $[K^+]$ . Por um lado, à medida que há deslocação de água para fora das células, há igualmente uma transferência de potássio para o espaço extracelular (Kitabchi et al., 2001) (Figura 3). Este facto é agravado pela acidose e pela desintegração das proteínas

intracelulares, secundária à deficiência em insulina. O resultado é um aumento da concentração de potássio a nível extracelular, o que pode mascarar a gravidade da hipocaliémia real (Greco, 2004). No entanto, associado às perdas referidas, a maioria dos animais desenvolve uma hipocaliémia mais acentuada durante o tratamento, uma vez que a insulinoaterapia faz com que o potássio se desloque do espaço extracelular para o intracelular (Figura 4). Assim, independentemente da concentração inicial, após o início da insulinoaterapia, a  $[K^+]$  (e de fósforo) diminui (Crenshaw & Peterson, 1996; Boag, 2012). Por esta razão, a sua medição é de extrema importância e a suplementação, muitas vezes, imprescindível (Boag, 2012).

**Figura 4:** Deslocação dos iões hidrogénio ( $H^+$ ), potássio ( $K^+$ ) e fosfato ( $PO_4^{2-}$ ) no espaço extracelular (EEC) e no espaço intracelular (EIC) num indivíduo saudável, em acidose e após correção da acidose/insulinoaterapia (↑aumento; ↓diminuição) (adaptado de Feldman & Nelson, 2004).



Sinais de hipocaliémia frequentemente encontrados na CAD são ventroflexão do pescoço (em gatos), fraqueza muscular, alterações cardíacas (diminuição da contractilidade miocárdica, diminuição do débito cardíaco e arritmias), hipoventilação, nefropatia (nefrite crónica tubulointersticial, diminuição da função renal, azotémia, PU, PD e hipostenúria), polimiopatia (aumento da atividade da creatinina kinase sérica e alterações eletromiográficas) e íleo paralítico (que pode levar a distensão abdominal, anorexia, vômito e obstrução) (Kitabchi, 2001; Boag, 2012; DiBartola & Morais, 2012). Tanto a nefropatia, como a polimiopatia hipocalémica são mais observadas em gatos, do que em cães. Enquanto que nos gatos os sinais clínicos podem ser observados com  $[K^+]$  inferiores a 3-3,5mEq/l, nos cães apenas se manifestam aquando de concentrações inferiores a 2,5mEq/l (Feldman & Nelson, 2004).

A hipercaliémia poderá ocorrer secundariamente às trocas do potássio do espaço intracelular para o extracelular face à presença de acidose, deficiência de insulina e hiperosmolaridade do plasma ou, por outro lado, na oligúria ou anúria da IR (Shaer, 2010; Boag, 2012).

O eletrocardiograma (ECG) torna-se importante para a monitorização de alterações de potássio durante o tratamento da CAD, enquanto se aguardam pelas análises bioquímicas (DiBartola & Morais, 2012) (consultar Anexo 2, Tabela 11).

### 5.9. Concentração Sérica de Cálcio e Fósforo

Apesar de na CD não complicada as concentrações séricas de cálcio ( $[Ca^{2+}]$ ) e de fosfato ( $[PO_4^{2-}]$ ) não sofrerem alterações, a presença de doenças concomitantes influencia-as, nomeadamente com o comprometimento da função renal (Feldman & Nelson, 2004).

Numa IR primária concomitante, o cálcio está normal, enquanto que o fósforo está aumentado. Já na pancreatite pode ser evidente uma hipocalcémia ligeira a moderada, geralmente subclínica, secundária a uma deslocação do cálcio para os tecidos moles (devido a alteração da integridade da membrana ou a secreção de tirocalcitonina), ou provocada por hipoalbuminémia, ou saponificação da gordura peripancreática (Feldman & Nelson, 2004; Steiner, 2010). Relativamente à hipercalcémia, pode também verificar-se em animais com IR (Feldman & Nelson, 2004).

Muitos pacientes com CAD desenvolvem hipofosfatémia secundariamente ao catabolismo a nível muscular, característico da DM. Em resposta à presença de hiperglicémia e hiperosmolalidade, o fósforo, tal como o potássio, desloca-se do espaço intracelular para o extracelular, o que, associado à presença de diurese osmótica, possibilita a excreção urinária do mesmo (Kitabchi et al., 2001; Shaer, 2010; Boag, 2012). Na verdade, sendo o fosfato cotransportado pelo sódio a nível do túbulo contornado proximal, um aumento da sua excreção potencia a natriurese (DiBartola & Willard, 2012).

A maioria dos cães e gatos com CAD apresentam  $[PO_4^{2-}]$  normais ou diminuídas antes de iniciarem o tratamento, diretamente relacionadas com a duração da doença e com a função renal. A hipofosfatémia ( $<3$  mg/dl) foi identificada na apresentação inicial em 29% de 120 cães e 48% de 42 gatos com CAD (Bruskiewicz et al., 1997; Hume et al., 2006). No entanto, a  $[PO_4^{2-}]$  poderá diminuir acentuadamente com o tratamento (podendo atingir concentrações inferiores a 1mg/dl), devido à sua deslocação do espaço extracelular para o intracelular, associada às perdas contínuas renais e gastrointestinais (Feldman & Nelson, 2004; Boag, 2012). De facto, no estudo de Hume e seus colaboradores (2006), a  $[PO_4^{2-}]$  desceu durante a hospitalização em 48% dos canídeos. Quando a  $[PO_4^{2-}]$  atinge valores inferiores a 1,5mg/dl, os animais podem apresentar sinais clínicos, nomeadamente hematológicos e neurológicos, apesar de, na maioria das vezes, a hipofosfatémia ser assintomática (Willard et al., 1987; Nichols & Crenshaw, 1995; Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009). As consequências da hipofosfatémia são a diminuição da concentração da alanina aminotransferase (ALT) e anemia hemolítica (com presença de corpos de Heinz, esferócitos e hemoglobinémia), devido à fragilidade da membrana fosfolipídica dos eritrócitos (com concentrações de fosfato inferiores a 1mg/dl) (Feldman & Nelson, 2004). É de referir, no entanto, que a hemólise pode ocorrer mesmo com suplementação de fósforo e dever-se a outro tipo de causas oxidativas (Christopher et al., 1995), sendo muitas vezes necessário realizar transfusão sanguínea (Feldman & Nelson, 2004; Rand, 2013). Além disso, podem

ainda estar presentes sinais neuromusculares, tais como letargia, ataxia e convulsões, anorexia e sintomatologia gastrointestinal, secundária a íleo paralítico.

### **5.10. Concentração Sérica de Magnésio**

A hipomagnesiemia presente em gatos com CAD, tal como no Homem, é mais marcada do que na DM não complicada (Norris, Nelson & Christopher, 1999). Já Fincham, Drobatz, Gillespie e Hess (2004) referem que, não obstante a presença de hipomagnesiemia, esta não tem sido identificada como uma complicação grave em cães com DM. A deficiência em magnésio pode dever-se à anorexia, diminuição da absorção intestinal, aumento da excreção urinária provocada pela diurese osmótica ou por alterações na sua distribuição (Norris, Nelson & Christopher, 1999; Bateman, 2012).

Define-se hipomagnesiemia, quando a concentração sérica total é inferior a 1,75mg/dl e 1,89mg/dl no gato e no cão, respetivamente, ou quando a concentração de magnésio ionizado ( $[Mg^{2+}]_i$ ) for inferior a 1,07 ou 1,09mg/dl, no cão e no gato, respetivamente. Uma vez que o magnésio participa fisiologicamente no mecanismo da bomba sódio-potássio, a hipocaliemia é muitas vezes refratária à suplementação de potássio (Dhupa & Proulx, 1998; Norris, Nelson & Christopher, 1999; Shaer, 2010).

Num estudo realizado em 127 canídeos com CAD, através da medição da concentração sérica de magnésio total ( $[Mg^{2+}]_t$ ), Hume e seus colaboradores (2006) verificaram que 28% apresentaram hipomagnesiemia antes de iniciarem o tratamento. Além disso, constataram ainda que 60% dos indivíduos tinham  $[Mg^{2+}]_t$  inferiores ao intervalo de referência em pelo menos uma medição durante o período de internamento.

No entanto, uma medição precisa da  $[Mg^{2+}]_t$  pode ser complicada, uma vez que no espaço extracelular este apenas se encontra em concentrações inferiores a 1%, o que pode mascarar a sua verdadeira concentração. Por outro lado, este facto permite aferir que uma  $[Mg^{2+}]_t$  baixa pode evidenciar uma deficiência notória na concentração de magnésio (Feldman & Nelson, 2004). Num estudo realizado em felídeos, verificou-se que 80% (4 de 5) dos gatos com CAD apresentavam uma  $[Mg^{2+}]_t$  baixa na apresentação clínica, comparativamente aos 20% (1 de 5) dos gatos com  $[Mg^{2+}]_t$ . Portanto, a medição  $[Mg^{2+}]_t$  seria um melhor indicador de hipomagnesiemia em gatos diabéticos. Após iniciarem o tratamento, todos os indivíduos revelaram  $[Mg^{2+}]_t$  inferior ao intervalo de referência (Norris, Nelson & Christopher, 1999).

Apesar de muitos animais serem assintomáticos, a sintomatologia clínica pode começar a ser observada quando a  $[Mg^{2+}]_t$  ou  $[Mg^{2+}]_i$  é inferior a 1,0mg/dl e 0,5mg/dl, respetivamente. Estes sinais clínicos são alterações cardiovasculares inespecíficas e sintomatologia neurológica, como arritmia, letargia, anorexia, fraqueza muscular (incluindo disfagia e dispneia), fasciculações musculares, convulsões, ataxia e coma (Norris, Nelson & Christopher, 1999; Feldman & Nelson, 2004). Tal como outros eletrólitos referidos anteriormente, com o início do

tratamento a concentração de magnésio pode atingir valores muito baixos, como resultado da diluição que se verifica após a fluidoterapia (Norris, Nelson & Christopher, 1999).

#### **5.11. Ureia e Creatinina**

Animais com CAD geralmente apresentam as concentrações séricas de ureia ([ureia]) e de creatinina ([creatinina]) elevadas, o que pode ser devido a desidratação pronunciada provocada pela diurese osmótica (Greco, 2004). A azotémia tem sido observada mais frequentemente em gatos do que em cães (Hess, 2009). Se avaliadas juntamente com a medição da DU e do rácio cálcio:fósforo, auxiliam no diagnóstico de IR primária ou de azotémia pré-renal (Feldman & Nelson, 2004; Boag, 2012). Além disso, a medição da [ureia] e [creatinina] inicial pode ajudar na avaliação da eficácia da fluidoterapia. Se por um lado, uma variação acentuada na [ureia] num contexto de azotémia pré-renal, significa que a fluidoterapia está a ser eficaz, por outro lado, pequenas oscilações, ou um aumento significam uma fluidoterapia inadequada ou IR primária. Já a elevada [creatinina] pode ser sobrestimada na presença de elevadas concentrações de AcAc (Molitch, 1980; Nanji & Campbell, 1981; Greco, 2004; Boag, 2012).

#### **5.12. Bioquímicas Hepáticas e Bilirrubina Total**

É comum encontrar alterações hepáticas em canídeos e felídeos com CAD, determinadas por efeitos diretos da DM (como lipidose hepática, principalmente nos gatos) ou por descompensações que acompanham os indivíduos com CAD, como hipovolémia e, consequentemente, hipoperfusão e lesão hepática (Kerl, 2001; Feldman & Nelson, 2004; Shaer, 2010). De facto, tem sido reportado o aumento das enzimas hepáticas em cães e gatos com DM (Crenshaw & Peterson, 1996; Hess, Saunders, Van Winkle & Cynthia, 2000).

Assim, as enzimas hepáticas aspartato aminotransferase (AST), ALT e fosfatase alcalina sérica (FAS) estão geralmente aumentadas e, menos comumente, os ácidos biliares em jejum e a bilirrubina total (BT), apesar de nem sempre o animal estar icterico (Crenshaw & Peterson, 1996; Bruskiewicz, 1997; Feldman & Nelson, 2004). A ALT e a AST encontram-se geralmente aumentadas devido à diminuição do fluxo sanguíneo hepático e, consequentemente, lesão hepatocelular, aquando da presença de acidose grave, hipovolémia e hipóxia, característica da CAD. Já a FAS pode estar aumentada na presença de doenças concomitantes (hipercortisolémia, pancreatite, sépsis e, mais raramente, por obstrução biliar extrahepática originada por pancreatite aguda grave, hepatite crónica e colangiohepatite) (Crenshaw & Peterson, 1996; Feldman & Nelson, 2004; Shaer, 2010; Boag, 2012). Contudo, em alguns animais não é possível identificar a origem do aumento da concentração das enzimas hepáticas (Feldman & Nelson, 2004).

Feldman & Nelson (2004) referem ainda que não existe uma correlação significativa entre a concentração destas enzimas e a presença ou gravidade de hepatopatia. Caso a lipidose hepática não agrave, estes valores tendem a normalizar (Shaer, 2010).

### **5.13. Colesterol e Triglicéridos**

É comum os animais com CAD apresentarem hiperlipidémia e, consequentemente, lipémia. Um estudo de Crenshaw e Peterson (1996) verificou que 76,3% dos gatos com CAD apresentavam hipercolesterolemia. A presença de lipémia pode influenciar os resultados bioquímicos e induzir hemólise o que, por sua vez, pode também interferir nas próprias análises. Assim, este facto deve ser tido em conta na interpretação dos resultados. A maioria dos desequilíbrios lipídicos podem ser revertidos com insulinoaterapia agressiva e por uma dieta adequada (Feldman & Nelson, 2004).

### **5.14. Enzimas Pancreáticas**

Uma das doenças concomitantes mais comuns em cães e gatos com CAD é a pancreatite (Bruskiewicz et al., 1997; Feldman & Nelson, 2004). A pancreatite crónica foi detetada em cerca de 50% dos gatos com DM submetidos a necrópsia (Goossens, Nelson, Feldman & Griffey, 1998) e tem sido considerada um indicativo de mau prognóstico no tratamento da CAD (Caney, 2013). O diagnóstico de pancreatite continua a ser um desafio, na medida em que, por um lado, os sinais clínicos são inespecíficos e, por outro, devido à ausência de um teste *gold standard* viável e rápido, que permita alcançar um diagnóstico definitivo na prática clínica (Dossin, 2011; Mansfield et al., 2012).

Inicialmente, os testes disponíveis para diagnóstico de pancreatite incluíam a deteção de atividade da lipase e da amilase séricas, não diferenciando a origem da produção destas enzimas (Simpson, Simpson, Lake, Morton & Batt, 1991). Esta abordagem tem sido, por este motivo, preterida. Tanto nos cães como nos gatos, apesar das grandes limitações e controvérsias que esta técnica apresenta, a análise histopatológica de uma amostra pancreática tem mostrado ser um bom meio de confirmação do diagnóstico de pancreatite (Watson, 2004; Caney, 2013).

Em ambas as espécies, deve começar-se por uma boa anamnese e exame físico, realização de Hg e perfil bioquímico (Feldman & Nelson, 2004). Atualmente, a sensibilidade e especificidade dos meios de diagnóstico para confirmação de pancreatite diferem entre as espécies canina e felina. Em ambas as espécies, a radiografia é um meio complementar de diagnóstico não específico, mas no qual podem ser detetadas algumas alterações (Anexo 2, Tabela 12) (Feldman & Nelson, 2004; Caney, 2013).

Nos cães, o estudo ecográfico abdominal apresenta uma sensibilidade descrita aproximadamente 68% na pancreatite aguda (Hess et al., 1998; Steiner et al., 2008), e de 56% na pancreatite crónica (Watson, Archer, Roulois, Scase & Herrtage, 2010). Contudo, a

ausência de sinais ecográficos não permite a sua exclusão (Steiner, 2010).

O teste serológico mais sensível na deteção de pancreatite canina é a medição da concentração da lipase pancreática canina (cPL), com sensibilidade de 93% e especificidade de 78% (McCord et al., 2009; McCord et al., 2012). O TLI (*trypsin-like immunoreactivity*) caracteriza-se apenas por uma sensibilidade de 33% e especificidade de 65% (Mansfield & Jones, 2000). Apesar de teoricamente, os cães e gatos com inflamação pancreática terem um aumento da lipase e TLI, nem sempre este facto se verifica (Hess, Saunders, Winkle, Shofer & Washabau, 1998; Steiner, Rutz & Williams, 2006; Steiner et al., 2008).

Nos gatos, a sensibilidade da ecografia abdominal não é tão elevada (entre 11 a 67%), assim como a do TLI (inferior a 30%) (Saunders, Van Winkle, Drobatz, Kimmel & Washabau, 2002; Forman et al., 2004). Mais uma vez, destaca-se a importância da medição da lipase pancreática felina (fPL) no diagnóstico de pancreatite, que apresenta uma sensibilidade e especificidade próximas de 80% (Swift, Marks, MacLachlan & Norris, 2000; Gerhardt et al., 2001; Zoran, 2006).

#### **5.15. Meios Complementares Imagiológicos**

Uma vez que a CAD está normalmente associada à presença de doenças concomitantes, é de extrema importância a realização de meios complementares de diagnóstico imagiológicos, de modo a identificar alterações e corroborar as suspeitas. Podem então ser detetadas, entre outras alterações, cardiomegália, pneumonia, hepatomegália, renomegália, alterações uterinas e neoplasias (Crenshaw & Peterson, 1996; Feldman & Nelson, 2004; Hume et al., 2006). De acordo com Feldman & Nelson (2004), a radiografia torácica e a ecografia abdominal são os meios complementares de diagnóstico a considerar num animal com CAD. Contudo, a realização destes exames complementares só deve ser realizada posteriormente à obtenção e interpretação dos resultados do perfil mínimo de CAD e de ser instituído o tratamento de estabilização (Feldman & Nelson, 2004).

### **6. Monitorização e Tratamento**

Na abordagem inicial é importante fazer a distinção entre a CD e a CAD. Em animais com CD, sem sinais clínicos e alterações metabólicas graves, pode recorrer-se a um tratamento mais conservativo, normalmente sem necessidade de fluidoterapia (Boysen, 2008). O diagnóstico de CD num cão ou gato faz-se pela identificação de sinais sugestivos de DM com a presença concomitante de cetonúria sem, no entanto, terem uma descompensação metabólica. Contrariamente, a CAD, mais grave, requer um plano de tratamento intensivo, baseado na avaliação de diversos parâmetros (Feldman & Nelson, 2004). Os pilares do tratamento da CAD são a restauração da volémia, correção da desidratação e dos desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base, a diminuição da glicémia e o controlo de doenças concomitantes (Feldman & Nelson, 2004; Boysen, 2008). Estas, evidentes na grande maioria de cães e gatos com CAD,

necessitam de um plano de fluidoterapia mais dinâmico (Panciera, 2012). É imprescindível que os proprietários sejam sensibilizados para o facto de o tratamento inicial poder compreender vários dias de internamento (em média 5-6 dias) e de que sejam consciencializados que a doença subjacente, a DM, requer um tratamento geralmente para toda a vida (Boag, 2012).

### **6.1. Fluidoterapia**

A estabilização do animal é prioritária face à confirmação do diagnóstico, pelo que a fluidoterapia deve ser iniciada enquanto se aguarda pela confirmação das análises sanguíneas (Feldman & Nelson, 2004; Boag, 2012). O objetivo inicial do tratamento é, então, reverter a hipovolémia, reduzir a secreção das hormonas diabetogénicas e facilitar o aporte de insulina aos tecidos, uma vez que estas são as precursoras de maior morbilidade em animais com CAD (Kitabchi, 2001; Boysen, 2008; Boag, 2012; Panciera, 2012). A fluidoterapia deve ser realizada lentamente para que seja atingido sucesso terapêutico. Assim, assegura-se um melhor débito cardíaco, pressão sanguínea e fluxo sanguíneo em todos os tecidos. Por outro lado, os fluídos aumentam a glicosúria, através da elevação da TFG e do fluxo urinário e da diminuição da secreção de hormonas diabetogénicas. Contudo, por si só, a fluidoterapia não diminui a produção de AcAc e BHB, nem a gravidade da acidose metabólica (Feldman & Nelson, 2004). Assim, a insulina é sempre necessária e apenas deve ser iniciada aquando da reposição da volémia. Após esta fase inicial de rehidratação que leva, também ela, a uma redução da glicémia, é necessário complementar o tratamento com fluídos adicionais, através do cálculo das perdas gastrointestinais (vómito e diarreia) e urinárias (PU) (Panciera, 2012).

#### **6.1.1. Composição dos Fluídos**

A composição dos fluídos a administrar numa fase inicial do tratamento depende do balanço hidroelectrolítico do animal, da glicémia e da osmolalidade. A osmolalidade sanguínea encontra-se geralmente mais elevada em animais com CAD (Kotas et al., 2008; Panciera, 2012). Em 1997, Bruskiewicz e seus colaboradores verificaram que a osmolalidade média em 23 gatos com CAD foi de 353 mOsm/kg (valor de referência entre 280 e 300 mOsm/kg). Outro estudo mais recente corroborou este aumento da osmolalidade em gatos com CD (Kotas et al., 2008). No entanto, Feldman & Nelson (2004) afirmam que este aumento não é muito acentuado e que, portanto, não necessita de tratamento específico.

A diminuição acentuada da osmolalidade do plasma durante o tratamento da CAD, através da administração rápida de fluídos hipotónicos, tem sido descrita como um importante fator para o desenvolvimento de edema cerebral no Homem, particularmente em crianças, sendo muitas vezes subdiagnosticado (Glaser et al., 2006; Buse, Polonsky & Burant, 2011). Contudo, a importância deste facto nos cães e gatos é desconhecida, mas diversos autores, para além de recomendarem uma descida lenta da osmolalidade, também desaconselham a



administração de soluções hipotônicas, como a solução salina a 0,45%, numa fase inicial do tratamento em animais com CAD. Panciera (2012) apenas recorre à solução salina a 0,45% em situações de hipernatrémia extremamente grave, durante o tratamento e rehidratação. A administração de uma solução isotónica permite uma expansão rápida do volume intravascular, aumenta a perfusão dos tecidos e promove a TFG. Como na maioria das vezes, todos os cães e gatos com CAD apresentam desequilíbrios significativos na concentração total de sódio (independentemente da concentração sérica), a menos que haja outras alterações eletrolíticas, a solução salina de 0,9% é a mais indicada inicialmente (Feldman & Nelson, 2004; Panciera, 2012).

A solução de lactato de Ringer (LR) tem na sua constituição lactato que é metabolizado no fígado, à semelhança dos corpos cetónicos. O seu uso no tratamento da CAD é, portanto, controverso, uma vez que o excesso de produção hepática de corpos cetónicos reduz o metabolismo láctico a nível hepático, provocando um aumento da sua concentração sérica. Dado que o lactato apresenta uma carga iónica negativa promove ainda uma maior excreção urinária de sódio e potássio (MacIntire, 1995). Contudo, apesar destes conceitos teóricos, o uso de LR não tem apresentado complicações notáveis na resolução da CAD em cães e gatos. Além disso, esta solução pode minimizar o excesso de cloro em animais que desenvolvam acidose hiperclorémica durante o tratamento da CAD (Feldman & Nelson, 2004).

### **6.1.2. Taxa e Volume de Fluídos**

O cálculo do volume dos fluídos a administrar deve incluir os défices de desidratação, as necessidades de manutenção durante 24 horas (h) e as perdas por vômito e diarreia. Contudo, é de ter em conta que o grau de choque, as alterações eletrolíticas, a concentração de proteínas plasmáticas e a presença ou ausência de insuficiência cardíaca (IC) também determinam o volume e taxa inicial de administração dos fluídos. Boag (2012) propõe uma abordagem consoante as características observadas ao exame físico (Anexo 2, Tabela 13). De uma forma geral, os animais com CAD apresentam desidratação ligeira (5%) a grave (12%), pelo que a administração deve ter em conta uma reposição gradual, entre 12 a 24h (Feldman & Nelson, 2004; Boag, 2012; Panciera, 2012). Além disso, Panciera (2012) refere que cerca de 50% da reposição de fluídos deve ser feita entre as primeiras 4-6h. Uma administração rápida de fluídos é contraindicada, exceto em casos de choque, podendo resultar em hipervolemia; consequentemente, pode evoluir para edema pulmonar ou derrame pleural (Feldman & Nelson, 2004). O défice de volume de desidratação pode ser calculado da seguinte forma (Shaer, 2010):

$$\text{Défice de desidratação (ml)} = \text{desidratação (\%)} \times \text{peso (kg)} \times 1000$$

Deste modo, inicialmente uma taxa de fluídos entre 60 a 100ml/kg/dia é a mais indicada nas primeiras 1 a 2h para expandir o volume intravascular. Estes cálculos devem ter sempre em

conta a hidratação, o débito urinário, a azotemia e persistência de sintomatologia gastrointestinal (Feldman & Nelson, 2004).

Maiores cuidados são necessários em animais com IC ou na presença de oligúria ou anúria por IR, ambas comuns em animais com DM, principalmente em felídeos (Little & Gettinby, 2008; Panciera, 2012). Em gatos torna-se mais difícil avaliar a gravidade da hipoperfusão ao exame físico e taxas de fluidoterapia elevadas são menos toleradas, comparativamente aos cães; por este motivo, é necessária uma abordagem e monitorização mais cuidadosas (Boag, 2012). Já Rand (2013) refere que o cálculo da fluidoterapia em gatos com CAD deve considerar os seguintes fatores: necessidades de manutenção (aproximadamente 50ml/kg/dia), perdas adicionais de fluídos (aproximadamente 25ml/kg/dia) e a correção dos défices durante um dia (entre 50-100ml/kg/dia).

## **6.2. Monitorização**

A monitorização durante o tratamento da CAD é imprescindível para assegurar uma fluidoterapia adequada e eficaz (Boag, 2012). Por um lado, a administração excessiva de fluídos pode acarretar graves consequências, como sobrehidratação ou edema pulmonar, entre outros; por outro lado, a sua escassez pode resultar em hipoperfusão, hipóxia, persistência de pancreatite e/ou azotemia pré-renal e ainda, desenvolver IR primária (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004, Boag, 2012). Assim, a monitorização dos fluídos é de relevância extrema, que implica uma avaliação de caráter subjetivo e objetivo. A subjetividade refere-se à avaliação do estado mental e de parâmetros de perfusão, tais como a cor mucosas, TRC, pulso, prega de pele e auscultação cardíaco-pulmonar. Esta subjetividade faz com que o cálculo dos fluídos necessários não seja rigoroso (Boag, 2012). Já a componente objetiva envolve a avaliação da pressão arterial direta ou indireta por Doppler, pressão venosa central, débito urinário, osmolalidade sérica, concentrações de parâmetros hematológicos e bioquímicos e peso corporal. Na verdade, um cão em jejum pode perder aproximadamente 0,5 a 1% do seu peso diariamente (Feldman & Nelson, 2004; Greco, 2004, Boag, 2012). Após 2-4h do início da fluidoterapia, dever-se-á notar um aumento do débito urinário, exceto se o animal se encontrar oligúrico ou anúrico, devido a IR. Se a produção urinária for duvidosa, o animal deve ser algaliado e ligado a um sistema de recolha fechado que permita contabilizar a urina. Em média, após iniciar a fluidoterapia, um animal deverá excretar 1 a 2 ml de urina/kg/hora (Panciera, 2012). Deve ser tida sempre em conta a viabilidade da algália e a correta administração de fluídos, esta última através da medição da pressão venosa central, pressão arterial sanguínea e avaliação de sinais subjetivos de excesso ou escassez de fluídos. Em determinados casos, o débito urinário pode ser melhorado recorrendo à administração de outros fármacos, como posteriormente descrito nas doenças concomitantes (Feldman & Nelson, 2004).

A colocação de cateter venoso central apresenta vantagens sobre os cateteres periféricos: recolha da amostra sanguínea mais acessível, não potenciando o fator stresse no animal; administração simultânea de diversas infusões; e maior permanência do cateter (até cerca de 7 a 10 dias) (Boag, 2012). No entanto, a cateterização da veia cefálica ou da safena é muitas vezes necessária numa fase inicial do tratamento, em casos de emergência (Kerl, 2001b).

Além destas monitorizações, também é de ter em conta os eletrólitos e a medição de gases arteriais e venosos, idealmente a cada 6 ou 8 horas (Feldman & Nelson, 2004).

### **6.3. Suplementação**

#### **6.3.1. Sódio e Cloro**

A  $[Na^+]$  varia consoante o animal em questão, podendo estar diminuída, normal ou aumentada. As soluções salinas e, em menor concentração, as soluções de LR, apresentam quantidades adequadas de sódio, para reverter a hiponatrémia presente em muitos indivíduos com CAD. Tal como referido anteriormente, a solução salina de 0,9% é o fluído de eleição para iniciar a fluidoterapia e devem ser evitadas variações rápidas e pronunciadas na  $[Na^+]$  (no máximo poderá variar 0,5mmol/l/h) (Boag, 2012). Esta deve ser avaliada nas primeiras 6 a 8h após iniciada a fluidoterapia: se estiver compreendida entre 140 a 155mEq/l, a solução salina a 0,9% deve ser alterada para uma solução de LR; se for superior a 155mEq/l deve optar-se por um fluído hipotónico (NaCl a 0,45%) ou mistura de 50:50 de uma solução salina a 0,9% e dextrose a 5%, de forma a administrar uma menor concentração de sódio. De facto, é comum animais com CAD tornarem-se hipernatrémicos após poucos dias de tratamento, dado que na presença de diurese osmótica é perdida mais água do propriamente sódio (Feldman & Nelson, 2004).

As alterações na concentração sérica de cloro ( $[Cl^-]$ ) são semelhantes às observadas no sódio e, geralmente, não necessitam de tratamento específico (Boag, 2012).

#### **6.3.2. Potássio**

Apesar da  $[K^+]$  mostrar alguma variabilidade, a grande maioria dos animais com CAD apresenta um défice na concentração total deste ião, como referido anteriormente (Panciera, 2012). Durante a fase de tratamento da CAD, nomeadamente nas primeiras 24 a 48h, a  $[K^+]$  pode diminuir acentuadamente (para valores inferiores a 2,0mEq/L), devido à diluição sanguínea, perdas urinárias contínuas provocadas pela diurese osmótica e entrada de potássio para o meio intracelular (induzida pela insulina e pela correção da acidémia). Portanto, se após o início de fluído e insulinoterapia se monitorizar hipocaliémia, os animais necessitam de suplementação de potássio para prevenir um agravamento da mesma e repor o equilíbrio deste ião (Feldman & Nelson, 2004). Na presença de concentrações superiores ao intervalo de referência, a suplementação de potássio só deve ser iniciada após 2h de

administração de fluídos endovenosos. Boag (2012) propõe uma suplementação IV de fluídos com cloreto de potássio (KCl) para o tratamento da hipocaliémia (Tabela 1).

**Tabela 1:** Suplementação IV de fluídos com cloreto de potássio (KCl) no tratamento da hipocaliémia (adaptado de Boag, 2012)

Concentração sérica de potássio (mEq/l)	mEq de KCl a adicionar a 1L de fluídos	Taxa de infusão máxima recomendada dos fluídos (ml/kg/h)
3,5-5,0	20	25
3,0-3,5	30	18
2,5-3,0	40	12
2,0-2,5	60	8
<2,0	80	6

A taxa de infusão de KCl não deve exceder 0,5mEq/kg/h, devido ao risco de arritmia cardíaca (Boag, 2012; Panciera, 2012).

Caso não seja possível efetuar a medição do potássio antes do tratamento, e se o débito urinário estiver aparentemente normal, pode ser adicionado à solução salina 30 a 40 mEq KCl/l (ou 36mEq/l a uma solução de LR, visto esta conter 4mEq/L de potássio) (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009; Panciera, 2012). Caso seja necessário, o KCl pode ser substituído por fosfato de potássio. Quando os animais necessitam de taxas elevadas de potássio adicional, Boag (2012) recomenda a utilização de um sistema de fluidoterapia diferente para esta suplementação, de modo a não interferir com a restante terapêutica. É ainda de salientar que, perante a administração da concentração máxima aconselhada de suplementação de potássio, o animal poderá permanecer hipocaliémico alguns dias durante o tratamento. O potássio deve ser monitorizado cerca de 4 e 8-12h após iniciar a sua suplementação, juntamente com a realização dos ajustes necessários para se manter a normocaliémia. Tal como nos Humanos, também em cães e gatos com hipocaliémia (<3,5mEq/l), a insulinoaterapia só deverá ser iniciada após a concentração de potássio estar normalizada (Panciera, 2012).

A exceção à suplementação de potássio é a presença de hipercaliémia, associada à oligúria por IR, o que reforça a importância da avaliação do débito urinário (Feldman & Nelson, 2004; Panciera, 2012). Assim, a suplementação de potássio não deve ser realizada até a TFG estar restabelecida, a produção de urina aumentada e a hipercaliémia resolvida (Feldman & Nelson, 2004).

### 6.3.3. Fósforo

Durante o tratamento da CAD e perante as contínuas perdas gastrointestinais e renais de fósforo, associada à redução na osmolalidade e à administração de insulina, o fósforo desloca-se do meio extracelular para o intracelular, proporcionando uma redução marcada da sua concentração sérica, muitas vezes para concentrações menores que 1mg/dl. No entanto, as alterações clinicamente relevantes apenas ocorrem quando esta concentração é inferior a 1-1,5mg/dl. O tratamento é apenas indicado nas seguintes situações: 1) na presença de sinais clínicos e hemólise, 2) quando a concentração de fósforo antes do tratamento for inferior a 1,5mg/dl, ou 3) se for inferior a 1,0 mg/dl no cão e 1,5mg/dl no gato, em qualquer fase do tratamento (Boag, 2012; Panciera, 2012). Geralmente, a hipofosfatémia decorrente do tratamento manifesta-se em 1 a 2 dias após início da fluidoterapia (Boag, 2012). A dose recomendada de suplementação de fosfato é de 0,01-0,03mmol/kg/h, por via IV administrada com fluídos isentos de cálcio (por exemplo cloreto de sódio a 0,9 %). Na presença de hipofosfatémia muito grave (<1mg/dl) pode ser necessário um aumento da dose para 0,03-0,12mmol/kg/h. É de salientar que as soluções de fosfato de potássio e de sódio contêm para além das 3mmol de fosfato, 4,4mEq de potássio/ml e 4mEq de sódio/ml, respetivamente. A suplementação de fósforo deverá ser ajustada de acordo com a resposta ao tratamento (Nichols & Crenshaw, 1995; Nelson & Couto, 2009; Boag, 2012). Num estudo realizado em gatos verificou-se que nem sempre a suplementação de fosfato foi eficaz na resolução da anemia hemolítica (Bruskiewicz et al., 1997). Como na maioria das vezes os animais apresentam simultaneamente hipocaliémia, o fosfato de potássio é a escolha mais adequada para o tratamento (Panciera, 2012). A monitorização da  $[PO_4^{2-}]$  deve ser feita a cada 6h. Além disso, durante a suplementação de fosfato deve monitorizar-se também o potássio e cálcio a cada 8-12h. A suplementação excessiva de fosfato proporciona uma hipocalcémia iatrogénica, associada a sinais neuromusculares, hipernatrémia, hipotensão, calcificação metastática e IR (Feldman & Nelson, 2004). Assim, a suplementação deve ser interrompida quando a  $[PO_4^{2-}]$  for próxima de 2,5mg/dl ou na presença de hipocalcémia ou hipercaliémia (Shaer, 2010; Panciera, 2012). Se não for conhecida a função renal ou o animal manifestar oligúria não deve ser introduzida a suplementação de fósforo. Quando a  $[PO_4^{2-}]$  estiver normalizada e o animal estiver a comer, a suplementação deixa de ser necessária. Ainda existe alguma controvérsia entre os benefícios da suplementação profilática de fosfato em animais e Humanos com CAD, independentemente da sua concentração sérica antes do tratamento (Panciera, 2012).

### 6.3.4. Magnésio

A maioria dos autores referem que a suplementação de magnésio só é necessária na presença de sinais clínicos persistentes (letargia, anorexia e hipocaliémia refratária) (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009; Shaer, 2010; Panciera, 2012).

A hipomagnesiemia, muitas vezes assintomática, é frequente numa fase inicial do tratamento da CAD, mas pode ser revertida sem suplementação de magnésio (Norris et al., 1999). Feldman & Nelson (2004) apenas submetem animais com CAD a esta suplementação quando há persistência de letargia, anorexia, fraqueza ou hipocaliemia refratária; ou seja, o animal apresente hipocaliemia 24 a 48h após início da fluidoterapia e insulino-terapia.

Na necessidade de suplementação de magnésio, esta deve ser feita em infusão contínua endovenosa (CRI – *constant rate infusion*) com sulfato de magnésio (8,13mEq de magnésio/g) ou cloreto de magnésio (9,25mEq de magnésio/g), numa concentração de 0,75 a 1mg/kg/dia, adicionado a uma solução isenta de cálcio e de bicarbonato de sódio (Greco, 2004; Bateman, 2012). Caso sejam necessários mais dias, esta concentração deve ser reduzida para metade e administrada mais 3 a 5 dias. Não deve ser administrado magnésio se a função renal for desconhecida e a dose deve ser reduzida entre 50 a 75% em animais azotémicos ou se sujeitos à administração de digitálicos, pelo risco de arritmias. A monitorização deve ser realizada a cada 12 ou 24h, preferencialmente através da medição da  $[Mg^{2+}]_i$ . A administração parenteral de sulfato de magnésio pode provocar hipocalcemia significativa, pelo que é necessário administrar simultaneamente gluconato de cálcio (10 a 50 mg/kg IV). Além disso, o excesso de magnésio pode provocar hipotensão, depressão respiratória, bloqueio atrioventricular ou paragem cardíaca (Feldman & Nelson, 2004).

#### **6.3.5. Bicarbonato de sódio**

O uso de bicarbonato de sódio no tratamento de CAD é controverso, devido às possíveis complicações decorrentes da sua suplementação. De uma forma geral, quando o tratamento da CAD é adequado, com base na fluido e insulino-terapia, a acidose metabólica é resolvida sem ser necessária suplementação. Algumas das complicações associadas à administração de bicarbonato de sódio incluem: acidose a nível do SNC, edema cerebral, hipernatremia e hipocaliemia acentuada (Boag, 2012). Por estes motivos, o uso de bicarbonato de sódio não é geralmente recomendado, exceto quando pH é inferior a 7,1 ou se a concentração sérica de bicarbonato for igual ou inferior a 11mEq/L (ou CO<sub>2</sub> total venoso menor que 12mEq/L) (Nelson & Couto, 2009; Boag, 2012). O défice de bicarbonato pode ser calculado através da seguinte fórmula:

$$\text{Bicarbonato (mEq)} = \text{Peso (Kg)} \times 0,4 \times (12 - [\text{HCO}_3^-] \text{ do animal}) \times 0,5$$

O fator 0,4 corrige a distribuição do bicarbonato no espaço extracelular (40% do peso); o fator 0,5 providencia metade da dose requerida a ser administrada por via endovenosa (Nelson & Couto, 2009). Panciera (2012) refere que esta concentração deve ser administrada em 6 horas, e nas primeiras 2 a 4 horas o animal deve receber entre 25 a 50% desta dose. Caso a concentração sérica de bicarbonato não seja conhecida, pode ser usada a seguinte fórmula:

$$\text{Bicarbonato (mEq)} = \text{peso (kg)} \times 2$$

A suplementação de bicarbonato nunca deve ser feita em bolus endovenoso (Nelson & Couto, 2009).

Após 6h de tratamento, o equilíbrio ácido-base deve ser reavaliado e uma nova dose calculada. Aquando de concentrações superiores a 12mEq/L, ou quando o pH é igual ou superior a 7,2, a suplementação de bicarbonato deve ser suspensa (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009; Shaer, 2010).

#### **6.3.6. Dextrose**

Durante o tratamento da CAD, quando a glicémia atinge valores próximos de 250mg/dl, deve ser adicionada dextrose à fluidoterapia, com o intuito de prevenir a hipoglicémia; isto permite uma administração contínua de insulina (Feldman & Nelson, 2004; Panciera, 2012).

Inicialmente, é recomendada a suplementação dos fluídos com 2,5% de dextrose se a glicose estiver entre 180 a 270mg/dl e com 5% dextrose (com soluções próprias ou adicionando 100ml de 50% dextrose, a cada litro de fluídos) se a glicémia for inferior a 180mg/dl. Paralelamente, devem ser mantidos os fluídos necessários face aos desequilíbrios hidroeletrólíticos. Idealmente, a glicémia deveria ser mantida entre 150 a 300mg/dl até o animal estar estável e a comer. Se inferior a 150mg/dl, a administração de insulina deve mesmo ser interrompida (Feldman & Nelson, 2004; Hess, 2009; Boag, 2012; Panciera, 2012).

#### **6.4. Insulinoterapia**

A administração de insulina é indispensável na manutenção de um animal com CAD. A fluidoterapia endovenosa, por si só, diminui a glicémia e a acidose láctica, mas só a insulinoterapia impede a cetogénese, aumenta a utilização de corpos cetónicos, diminui a neoglucogénese, promove o uso da glicose pelas células e diminui a proteólise, entre outros (Kitabchi et al, 2001; Chiasson et al., 2003). Estudos recentes concluíram mesmo que a insulina tem propriedades anti-inflamatórias indiretas, tanto em animais diabéticos, como não diabéticos com hiperglicémia (Stentz, Umpierrez, Cuervo & Kitabchi, 2004). No entanto, a glicémia diminui muito mais rapidamente durante o tratamento, comparativamente à cetonémia (Panciera, 2012). De facto, enquanto que a hiperglicémia pode ser corrigida em 12h, a cetose só se resolve entre 48 a 72h (Feldman & Nelson, 2004).

Para que a insulina seja mais eficaz, a perfusão dos tecidos deve ser restaurada, através da fluidoterapia instituída anteriormente. Assim, é importante que a insulinoterapia seja atrasada, para que a fluidoterapia tenha os seus benefícios, antes dos efeitos da insulina sobre a glicose, potássio e fósforo (Feldman & Nelson, 2004; Panciera, 2012). Portanto, a administração de insulina deve ser efetuada cerca de 1 a 2h após instituída a fluidoterapia, nomeadamente quando existe uma hiperglicémia grave, hipotensão ou hipocaliémia clinicamente relevante. Por outro lado, mesmo com o atraso no início da insulinoterapia, pode haver uma diminuição marcada da glicémia, visto que a própria fluidoterapia reduz a

resistência insulínica, aumenta a disponibilidade da insulina nos tecidos periféricos, dilui a concentração de glicose sanguínea e amplifica as perdas urinárias, devido ao aumento da TFG (Panciera, 2012). Feldman & Nelson (2004) referem ainda que quanto mais grave for a hipocaliémia, maior deve ser o tempo até iniciar insulinoaterapia; aconselham a sua introdução 4h após a fluidoterapia. Caso não sejam conhecidas as concentrações dos diferentes eletrólitos, a insulinoaterapia deverá impreterivelmente ser atrasada e sofrer uma redução na sua dose inicial, com o intuito de prevenir uma potencial hipocaliémia.

Além disso, a hipoglicémia é uma complicação observada aquando do início da insulinoaterapia, especialmente quando o animal está com anorexia e inapetência. Na presença de hipoglicémia deve administrar-se um bólus IV 0,5-3ml de 50% dextrose conforme necessário, até que a solução de 5% dextrose seja capaz de estabilizar a glicémia acima de 80mg/dl. Mesmo perante estes casos, a insulinoaterapia não deve ser interrompida, mas sim ajustada. Apesar de pouco documentado em cães e gatos, esta descida repentina da glicémia ou após uma redução marcada da osmolalidade pela administração de soluções hipotónicas pode provocar edema cerebral. Perante este quadro clínico, o tratamento com manitol parece ser o mais adequado, uma vez que a eficácia da dexametasona não tem sido observada em animais diabéticos (Feldman & Nelson, 2004).

É difícil definir qual a dose de insulina necessária para cada animal. Portanto, a insulina regular, caracterizada por rápida ação e curta duração, é a ideal para realizar ajustes rápidos na dose e na frequência de administração, podendo ser administrada por diversas vias. As doses baixas de insulina são mais efetivas que as doses elevadas, manifestando-se com as primeiras menos complicações, tais como hipoglicémia e hipocaliémia (Kreisberg, 1978). Mesmo quando o animal está normoglicémico, a insulinoaterapia não deve ser interrompida de imediato, de modo a promover o metabolismo dos corpos cetónicos e prevenir uma recidiva da CAD (Macintire, 1993). Além disso, até o animal se encontrar estabilizado, sem presença de corpos cetónicos (ou apenas vestígios), a comer, sem vômitos e com hidratação normal, não devem ser administradas insulinas de ação longa (como, por exemplo, NPH, lenta, PZI) (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009; Boag, 2012). Recentemente, após a eficácia de estudos no Homem constatou-se também o efeito da administração de lispro em CRI (análogo de insulina humana) no tratamento de CAD em canídeos; esta caracteriza-se por uma ação ultra-rápida e de duração mais curta, comparativamente à insulina regular. No entanto, mais estudos são necessários para comprovar a sua eficácia (Sears, Drobatz & Hess, 2012).

Os protocolos de insulinoaterapia no tratamento da CAD são vários. De seguida, abordar-se-ão aqueles que se consideram mais seguros atualmente: a técnica de administração horária por via intramuscular (Chastain & Nichols, 1981), a técnica de infusão contínua endovenosa (CRI) de baixa dose (MacIntire, 1993) e a técnica de administração intermitente IM/SC (Feldman & Nelson, 2004). Estes últimos autores aconselham a



administração horária de insulina intermitente IM, por ser uma técnica simples e segura que evita as dificuldades inerentes às vias subcutânea (SC) e IV. Todavia, a administração SC de insulina não é recomendada durante uma fase inicial de tratamento, uma vez que a absorção é imprevisível, especialmente se houver desidratação (Boag, 2012). Como alternativa à insulina regular, outros estudos recentes demonstraram eficácia no controlo da CAD recorrendo à administração de glargina por via IV e/ou SC em gatos. Este último protocolo é menos dispendioso e pode possibilitar a remissão da DM (Sieber-Ruckstuhl et al., 2008; Marshall, Rand, Gunew, & Menrath, 2013).

O objetivo inicial da insulinoaterapia é manter a glicémia entre os 200 e 250mg/dl, preferencialmente durante as primeiras 6 a 10 horas, com medições a cada hora; idealmente a glicémia deveria diminuir cerca de 50mg/dl/hora, o que proporcionava uma diminuição gradual, evitando grandes alterações da osmolalidade (Feldman & Nelson, 2004). Independentemente da técnica escolhida, a glicémia não deve baixar mais do que 50 a 75mg/dl/h e sempre que se aproxima dos 250mg/dl, deve ser adicionada dextrose à fluidoterapia, para minimizar a hipoglicémia. O uso de protocolos com doses elevadas de insulina potenciou a ocorrência de hipoglicémia (MacIntire, 1993; Panciera, 2012).

#### **6.4.1. Método de Administração Horária de Insulina por Via IM**

O protocolo de administração de insulina regular de baixa dose por via IM é simples e eficaz, mas requer um controlo muito minucioso. A via IM é a aconselhada, uma vez que a absorção subcutânea poderá estar reduzida ou não ser viável devido à desidratação. No entanto, este facto não tem sido verificado no Homem (Chastain & Nichols, 1981). Por outro lado, Panciera (2012) refere que, com esta técnica, a diminuição da glicémia parece ocorrer mais rapidamente e de uma forma não tão previsível, comparativamente à técnica de CRI.

Em cães e gatos com CAD, a dose inicial de administração de insulina regular é de 0,2U/kg, seguida de 0,1U/kg, a cada 1 a 2 h, até que a glicémia seja igual ou inferior a 250mg/dl. Devem ser sempre efetuadas medições prévias da glicémia para ajustar a insulinoaterapia (MacIntire, 1993). Contudo, na presença de hipocaliémia esta dose deve ser reduzida entre 25 a 50%, nas primeiras duas a três administrações. A insulina regular deve ser diluída numa proporção de 1:10 (Feldman & Nelson, 2004).

Quando a glicémia é superior a 250mg/dl, a medição da glicémia deve ser feita a cada hora; o período de administração de insulina regular passa a ser mais alargado, quando a glicémia se aproxima de 250mg/dl: a cada 4 a 6 horas por via IM ou, se o estado de hidratação assim o permitir, cada 6 a 8h por via SC (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009).

#### **6.4.2. Método de Infusão Contínua Endovenosa de Insulina de Baixa Dose**

Para a maioria dos autores é preferível recorrer à técnica de administração de insulina em CRI, por múltiplas razões: obtém-se uma resposta mais consistente e previsível da diminuição gradual de glicémia (cerca de 28mg/dl/h em cães), facilidade de administração e evita múltiplas administrações por via IM, o que proporciona bem-estar ao animal e economiza tempo ao próprio clínico (Macintire, 1993). A desvantagem que apontam é a necessidade de se ter outro tipo de material disponível, como uma bomba ou seringa infusora, e uma monitorização mais apertada (Shaer, 2010; Boag, 2012; Panciera, 2012). O objetivo deste tratamento é semelhante ao da técnica de administração horária por via IM: permitir uma fonte de insulina numa dose que promova uma diminuição gradual da glicémia. A infusão prepara-se através da adição de insulina regular (2,2U/kg para cães e 1,1U/kg para gatos) a 250ml de solução salina 0,9%. Dado que a insulina pode aderir a superfícies de vidro e de plástico, é recomendado descartar cerca de 50ml de solução de insulina pelo sistema de soro, previamente ao seu uso (Feldman & Nelson, 2004; Shaer, 2010; Boag, 2012; Panciera, 2012). Inicialmente, deve ser administrada a uma taxa de 10ml/h, num sistema de administração diferente do utilizado para a fluidoterapia, acoplado a uma bomba ou seringa infusora. Isto permite uma infusão de insulina constante a 0,05 e 0,1U/kg/h, nos gatos e cães, respetivamente. Esta taxa de infusão demonstrou manter uma concentração de insulina sérica entre 100 a 200µU/ml em cães (MacIntire, 1993). Já Panciera (2012) refere que a infusão deve ser administrada, de modo a perfazer 0,09U/kg/h em canídeos e 0,045/kg/h em felídeos. Recentemente, um estudo verificou que a dose de 2,2UI/Kg administrada a gatos não demonstrou aumentar a frequência de complicações neurológicas ou bioquímicas, como anteriormente descrito (Claus, Silverstein, Shofer & Mellema, 2010).

Quando a glicémia estiver próxima dos 250mg/dl, a administração de insulina em infusão contínua pode ser interrompida e iniciar-se insulina regular por via IM a cada 4 a 6h ou, se a hidratação for normal, cada 6 a 8h por via SC, como referido no protocolo anterior. Alternativamente, esta técnica pode continuar a ser utilizada, mas numa taxa reduzida para prevenir hipoglicémia, até passar para administração de insulina de ação longa (MacIntire, 1993; Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009). Assim, Greco (2004) recomenda que os ajustes sejam realizados de acordo com a Tabela 2.

**Tabela 2:** Variação da taxa de administração de fluídos com a glicémia, durante a insulino-terapia por via IV – dose de 2,2 U/kg (cães) e de 1,1UI/Kg (gatos) de insulina regular adicionada a 250 ml de solução de NaCl a 0,9% em animais com CAD (adaptado de Greco, 2004).

Glicémia (mg/dl)	Composição dos fluídos	Taxa de administração (ml/h)
>250	NaCl a 0,9%	10
200-250	NaCl a 0,45% + dextrose a 2,5%	7
150-200	NaCl a 0,45% + dextrose a 2,5%	5
100-150	NaCl a 0,45% + dextrose a 5%	5
<100	NaCl a 0,45% + dextrose a 5%	Parar insulino-terapia; iniciar via SC

Tal como na técnica anterior, na presença de hipocaliémia, a taxa de infusão de insulina deve ser reduzida nas primeiras 2 a 3h (Feldman & Nelson, 2004). A glicémia deve ser medida a cada hora, considerando-se ideal uma redução de 50mg/dl/h (Wagner et al., 1999).

Feldman & Nelson (2004) recomendam a administração de insulina através da colocação de um cateter periférico e a amostra sanguínea ser recolhida de um cateter central.

#### 6.4.3. Método de Administração Intermitente de Insulina por Via IM e SC

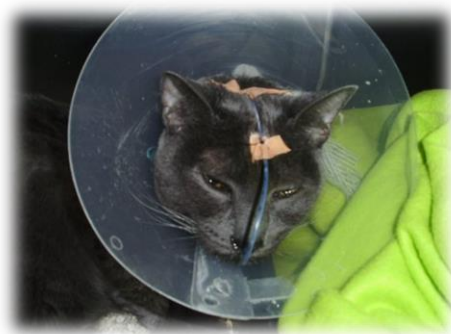
Os protocolos de administração de doses elevadas de insulina por via IM ou SC, apesar de mais simples, apresentam como principal desvantagem a rápida descida da glicémia, que predispõe a hipoglicémia, a hipocaliémia grave e a uma descida substancial da osmolalidade sérica num curto período de tempo. Por este motivo, tanto em Medicina Humana como em Veterinária, esta técnica tem sido abandonada. A dose inicial de insulina regular é de 0,25UI/Kg a cada 4 horas por via IM até a rehidratação estar estabelecida e depois a cada 6-8h, por via SC (Panciera, 2012). As medições de glicémia devem ser feitas a cada hora, realizando-se os ajustes necessários na insulino-terapia. Caso a glicémia diminua mais do que 50mg/dl/h, as doses de insulina devem diminuir entre 25 a 50% (Feldman & Nelson, 2004).

#### 6.5. Outras Considerações Terapêuticas

Grande parte dos indivíduos com CAD apresenta anorexia, devido maioritariamente à presença de doenças concomitantes, como no caso da pancreatite. Até há pouco tempo, recomendava-se que estes animais realizassem um período de jejum, de modo a diminuir a secreção pancreática. Contudo, estudos recentes constataram que a alimentação, por via oral, é importante no tratamento de animais com pancreatite (Watson, 2004; Steiner et al., 2008). Devido à inapetência, pode ser necessário ponderar métodos alternativos de suplementação nutricional, como tubos de alimentação, durante o período de internamento,

principalmente pelas graves consequências que se desenvolvem em gatos obesos (Boag, 2012) (Figura 5).

**Figura 5:** Tubo nasoesofágico num gato com CAD (Imagem original)



É preferível submeter o animal a uma alimentação baixa em carboidratos. No entanto, qualquer tipo de alimento deve ser cedido para que ingiram alimento voluntariamente. Na presença de vômito incoercível, o suporte nutricional por via parenteral periférica pode ser uma opção, em parte para prevenir também a lipidose hepática, muito frequente em gatos. Alguns gatos acabam mesmo por criar “aversão” ao alimento, aquando da alimentação forçada (Rand, 2013). Neste contexto, a administração de antieméticos e protetores gástricos é fundamental (Feldman & Nelson, 2004; Watson, 2004; Steiner et al., 2008).

Também devido à maior tendência dos animais com CAD para o desenvolvimento de doenças concomitantes que predisponham a infeções, pode ser necessária administração de antibioterapia (Feldman & Nelson, 2004). Em animais com leucocitúria relevante, Rand (2013) aconselha a utilização de antibioterapia de forma empírica, enquanto se aguarda o resultado da urocultura e do teste de sensibilidade aos antibióticos (TSA).

## **7. Doenças Concomitantes**

Como referido anteriormente, a CAD é frequentemente associada a doenças concomitantes e a sua identificação e tratamento são, muitas vezes, necessários para melhorar a eficácia da insulinoaterapia, pois estas podem promover a resistência insulínica (Feldman & Nelson, 2004). No entanto, a insulinoaterapia continua a ser indicada e não deve ser interrompida ou atrasada. Caso não haja ingestão de alimento, a insulinoaterapia deverá ser continuada e a glicémia mantida com administração de dextrose. Dependendo do diagnóstico, o tratamento específico para uma determinada doença concomitante poderá fazer parte do plano inicial de tratamento (como, por exemplo, a administração de antibióticos direcionados para determinada infeção), pode sofrer alguns ajustes (como no caso das taxas de fluidoterapia em animais com IC) ou ser atrasado até ser resolvida a fase inicial da CAD e, consequentemente, a estabilização da DM (por exemplo, instituir trilostano, no tratamento de hiperadrenocorticism (HAC)) (Feldman & Nelson, 2004; Boag, 2012).

No Homem, a presença de doenças concomitantes é considerada um fator predisponente para a CAD e está associada a uma maior mortalidade (Efstathiou et al., 2002; Chiasson et al., 2003). De facto, Hume e seus colaboradores (2006) verificaram que 69% dos cães com CAD apresentavam doenças concomitantes no momento do diagnóstico e, inclusivé, 27% dos cães com CAD tinham mais do que uma doença concomitante. Um estudo semelhante realizado em 22 felídeos demonstrou a presença de doenças concomitantes em aproximadamente 68% dos gatos (Kley, Casella, & Reusch, 2002). Algumas das doenças concomitantes mais frequentemente encontradas em canídeos com CAD incluem pancreatite, infeções bacterianas (como ITU, pneumonia, piómetra, piodermites e prostatites), colangiohepatite, IR, IC, neoplasias e outras endocrinopatias, como HAC e hipotireoidismo (Hackendahl & Schaer, 2006; Hume et al., 2006; Nelson & Couto, 2009; O'Brien, 2010; Boag, 2012). Já nos felídeos, as mais frequentes são: hipertireoidismo, acromegália, pancreatite, infeções bacterianas (ITU, pneumonia), doença inflamatória intestinal, granuloma eosinofílico, lipidose hepática, colangiohepatite, IR, entre outras (Crenshaw & Peterson, 1996; Mooney, Rand & Fleeman, 2004; Hackendahl & Schaer, 2006; Nelson & Couto, 2009; Niessen et al., 2010; O'Brien, 2010; Boag, 2012). O reconhecimento e tratamento das doenças concomitantes são fatores primordiais no controlo da CAD (Bruskiewicz et al., 1997; Nichols & Crenshaw, 1995; Hume et al., 2006). Seguidamente serão descritas algumas das doenças concomitantes mais frequentes na CAD.

### **7.1. Pancreatite**

A pancreatite, seja aguda ou crónica, deverá sempre ser assumida como presente num cão ou gato com CAD. A pancreatite necrosante foi uma das doenças concomitantes mais frequentemente encontradas, no exame *post-mortem* em gatos com diabetes mellitus (Goosens, Nelson & Feldman, 1998). Também nos gatos, a pancreatite crónica tem sido frequentemente associada a alterações gastrointestinais e/ou hepáticas (vulgarmente conhecida por tríadite felina) e as complicações decorrentes são, muitas vezes, mais importantes em termos clínicos que a própria pancreatite (Caney, 2013). A pancreatite aguda foi observada em 41% de 127 cães com CAD, diagnosticada por ultrassonografia e/ou histopatologia (Hume et al., 2006).

A abordagem ao seu diagnóstico foi já discutida anteriormente, a propósito das enzimas pancreáticas. Os pontos chave do tratamento da pancreatite são a reposição de fluídos e eletrólitos, melhorando assim a perfusão pancreática, associados à implementação de analgesia e manejo nutricional (Watson, 2004; Steiner et al., 2008).

## **7.2. Infecção Bacteriana / Sépsis**

Tanto no Homem, como em cães e gatos, tem-se verificado que a DM predispõe a uma maior e mais exacerbada ocorrência de infecções bacterianas, associadas a um risco acrescido de complicações. Pensa-se que esteja relacionado com alterações a nível do sistema imunitário e decorrente da hiperglicémia presente em indivíduos com DM; de facto, algumas infecções são mais prevalentes na presença de CAD (Delamaire, Maugendre, Moreno, Le Goff, Allannic & Genetet, 1997; Joshi, Caputo, Weitkamp & Karchmer, 1999). No entanto, como referido anteriormente, a leucocitose está mais correlacionada com a gravidade da CAD, do que propriamente com a infecção em si (Flood & Chiang, 2001). Um estudo em Medicina Humana, verificou uma incidência significativamente superior de sinais de infecção respiratória em indivíduos sem DM, comparativamente aos indivíduos com DM (Yang, Salam, Ong & Yang, 2011). A ITU têm sido reportada como uma das infecções mais frequentes em indivíduos com DM, principalmente em felídeos, assumindo-se ser essencial a realização de uma urocultura em animais com CAD (Bailiff et al., 2006; Hess, 2010). Como referido anteriormente, a propósito da urinanálise e urocultura, a *Escherichia coli* parece ser o agente mais frequentemente envolvido (Hume et al., 2006; Mayer-Roenne et al., 2007). Hume e seus colaboradores (2006) verificaram que 20 e 6% dos 127 canídeos com CAD apresentavam ITU e pneumonia, respetivamente. Nos animais que apresentam doenças concomitantes mais graves (como a pancreatite necrosante) na ausência de cuidados de assépsia em determinados procedimentos (como na colocação de um catéter endovenoso ou na algaliação), a sépsis pode mesmo desenvolver-se. Nestes casos, para além da referida urocultura, poder-se-á fazer cultura de outros materiais biológicos, dependendo dos sinais clínicos e dos resultados dos parâmetros laboratoriais.

## **7.3. Insuficiência Renal**

Muitos cães e gatos diabéticos apresentam algumas alterações semelhantes à nefropatia diabética no Homem, tais como azotémia renal, proteinúria e hipercolesterolémia (Greco, 2008). A oligúria ou anúria por IR, é uma complicação grave da CAD, principalmente em felídeos, devido à exuberante desidratação que provoca hipoperfusão renal. De facto, as alterações glomerulares têm sido descritas frequentemente em gatos diabéticos (Bloom & Rand, 2013). Em função do débito urinário, a presença desta doença concomitante pode tornar o prognóstico entre reservado a grave. Para uma melhor monitorização, os animais podem ser algaliados, associando um sistema coletor fechado, principalmente durante as primeiras horas de fluidoterapia, como descrito anteriormente. Na persistência de oligúria ou anúria devem ser administrados alguns fármacos, como diuréticos, manitol e/ou dopamina, para normalizar a diurese (Feldman & Nelson, 2004).

#### **7.4. Hepatite e Colangiohepatite**

A presença de lipidose hepática tem sido comumente identificada na CAD, principalmente em gatos (Bruskiewicz et al., 1997; Feldman & Nelson, 2004). Podem também estar presentes outras hepatopatias, muitas vezes associadas a pancreatite, como hepatite crônica ou aguda e colangiohepatite. Geralmente, manifestam-se pela presença de icterícia, aumento das enzimas hepáticas (maiores do que as esperadas na lipidose hepática), ou alterações que envolvam testes de função hepática endógena (como hipoalbuminemia, hipercolesterolemia e hipercololemia). A ecografia abdominal e a realização de biópsia hepática são, muitas vezes, fundamentais para este diagnóstico. O tratamento, mais uma vez, tem por base a fluidoterapia, associada à manipulação dietética (muitas vezes, com necessidade de alimentação forçada), administração de antibióticos e lactulose, especialmente perante a suspeita de encefalopatia hepática, entre outros (Feldman & Nelson, 2004).

#### **7.5. Diestro e Diabetes Gestacional**

A resistência insulínica presente durante o diestro pode ser provocada diretamente pela progesterona ou indiretamente pela estimulação da GH. A progesterona tem um efeito antagonista sobre a insulina e atua ao nível da glândula mamária da cadela, estimulando a produção de GH. Face a esta resistência, mesmo em doses elevadas, a insulinoaterapia nem sempre é eficaz. Deste modo, deve considerar-se a possibilidade de piómetra em cadelas inteiras, diagnosticando-a através de ecografia, radiografia abdominal ou pela concentração sanguínea de progesterona (concentrações superiores a 2ng/ml confirmam o diestro). No caso de piómetra, a cadela deve ser rapidamente submetida a intervenção cirúrgica para realização de ovariectomia (OVH), após estabilização com fluidoterapia, insulinoaterapia e administração de antibióticos parenterais durante 6 a 24h antes (Feldman & Nelson, 2004). Cerca de uma semana após a intervenção cirúrgica, começa a haver uma diminuição notória da resistência insulínica. De facto, Pöppel, Mottin & González (2012) destacaram, entre outros fatores, a importância da insulinoaterapia e da OVH, na remissão da DM em fêmeas com piómetra. Além disso, dado que as cadelas em estro sofrem flutuações na resistência insulínica, tornando-se difícil a estabilização da glicémia, Catchpole, Ristic, Fleeman e Davison (2005) aconselham a esterilizar todas as fêmeas com DM. Contrariamente, nas gatas, a progesterona não estimula a GH e a resistência insulínica não é muito acentuada. No entanto, perante grandes concentrações de progesterona, como na administração iatrogénica de progesterona ou neoplasia adrenocortical, a DM pode desenvolver-se (Feldman & Nelson, 2004).

A gravidez tem sido identificada como um fator importante de insulinoresistência, tanto em Medicina Humana, como em Medicina Veterinária. A DM gestacional tem sido descrita em canídeos, maioritariamente na segunda metade da gestação, considerando-se a raça *Nordic Spitz* a mais predisposta (Fall, Kreuger, Juberget, Bergström & Hedhammar, 2008). A

presença de CAD foi descrita recentemente numa cadela Yorkshire terrier com gestação de 62 dias (Armenise, Pastorelli, Palmisano, Sontas & Romagnoli, 2011).

### **7.6. Glucocorticóides Exógenos**

Os glucocorticóides provocam resistência insulínica, na medida em que potenciam a lipólise, o catabolismo proteico e a conversão de aminoácidos em glicose pelo fígado e rim, e limitam a utilização de glicose nos tecidos periféricos. De facto, têm sido apontados como desencadeantes da CAD (Bruskiewicz et al., 1997; Chiasson et al., 2003; Hackendahl & Schaer, 2006). Cerca de 10% de 127 canídeos estavam a ser sujeitos à administração de glucocorticóides orais antes do episódio de CAD (Hume et al., 2006). Deste modo, apenas devem ser administrados em casos particulares, como nas doenças autoimunes, onde a dose deverá ser o mais baixa possível, tentando recorrer a outras alternativas (como azatioprina em doenças imuno-mediadas, ou soluções oftálmicas de anti-inflamatórios não esteroides (AINES) para uveíte). Nestes casos, a dose de insulina regular deve ser aumentada (Feldman & Nelson, 2004).

### **7.7. Hiperadrenocorticism**

O HAC é uma das endocrinopatias mais comuns em canídeos com DM e raramente ocorre em felídeos (Peterson, 1995; Hess, Saunders, Van Winkle & Cynthia, 2000). O mecanismo de insulinoresistência é semelhante ao descrito nos glucocorticóides exógenos. De facto, a maioria dos canídeos com HAC têm hiperglicémia, mas nem todos desenvolvem DM devido à produção compensatória de insulina (Peterson, 1995). No entanto, como a hipercortisolémia pode ocorrer num animal sujeito a stresse, os testes de diagnóstico de HAC só devem ser realizados após estabilização clínica da CAD, incluindo os desequilíbrios hidroeletrólíticos e ácido-base e quando o animal estiver a comer voluntariamente (Kerl, 2001; Feldman & Nelson, 2004).

Hume e seus colaboradores (2006) constataram 15% dos 127 cães com CAD em estudo apresentavam HAC. Também nestes casos, é importante não interromper a insulino terapia. Para confirmação do diagnóstico, Feldman & Nelson (2004) aconselha o teste de estimulação da hormona adrenocorticotrófica (ACTH), o teste de supressão de baixa dose de dexametasona e a ecografia abdominal. O rácio cortisol:creatinina urinária poderá dar falsos positivos em cães e gatos com CAD e o teste de supressão de dose elevada de dexametasona é desaconselhado, devido aos potenciais efeitos dos glucocorticóides. O tratamento com trilostano deve ser iniciado após estabilização da CAD (Feldman & Nelson, 2004).



### **7.8. Tromboembolismo**

Apesar de serem escassos os estudos existentes entre o tromboembolismo e animais com CAD, são várias as alterações que podem predispor a esta alteração, uma vez que todas elas, de certa forma, envolvem estase do fluxo sanguíneo, perda de endotélio vascular, alteração na agregação plaquetária e na formação de coágulos e diminuição das concentrações de antitrombina III (Feldman & Nelson, 2004). Como referido anteriormente, a própria desidratação aumenta viscosidade sanguínea (Greco, 2004). O tromboembolismo pulmonar (TEP) é o mais frequente, caracterizando-se por sinais de taquipneia e dispneia aguda (Feldman & Nelson, 2004). Fatores de maior risco para o desenvolvimento da TEP são cardiomiopatia pré-existente ou neoplasia (Rudloff, 2011). Apesar de muitas vezes não ter alterações dignas de registo, a observação de radiografias torácicas pode ajudar a distinguir de pneumonia. O diagnóstico definitivo pode ser feito através da medição de gases sanguíneos, associada à realização de angiografia ou pneumografia de perfusão. O tratamento é complicado e muitas vezes sem sucesso, incluindo imobilização, oxigenoterapia, administração SC de heparina e/ou fármacos trombolíticos (Feldman & Nelson, 2004).

### **8. Complicações do Tratamento**

As complicações possíveis, induzidas pelo tratamento da CAD, foram referidas ao longo da dissertação. Elas geralmente advêm de um tratamento agressivo e de monitorização inadequada. Torna-se então relevante a realização de um exame físico minucioso, assim como a determinação de alguns parâmetros analíticos. Dentro das complicações mais comuns, destacam-se a hipoglicémia, hipocaliémia, hiponatrémia, hiperclorémia, hipocalcémia grave, anemia hemolítica por hipofosfatémia e hipomagnesiémia (Nichols, 1997; Feldman & Nelson, 2004).

### **9. Prognóstico**

A CAD constitui um dos desequilíbrios metabólicos mais graves em Medicina Veterinária, associada a taxas de mortalidade elevadas, quando não é identificada e tratada atempadamente. Obviamente, taxas de sobrevivência mais elevadas têm sido alcançadas em casos de CD não complicada (Rand, 2013). Muitas vezes, mesmo com uma abordagem correta, o prognóstico da CAD é muito reservado, face às complicações inerentes aos desequilíbrios presentes. O sucesso do tratamento depende sobretudo do estado clínico do animal no momento do diagnóstico e da instituição da terapêutica adequada (Feldman & Nelson, 2004; Nelson & Couto, 2009). A pesquisa minuciosa de complicações subjacentes à DM e à própria CAD deve ser realçada, através da recolha de uma boa anamnese e exame físico, com monitorização intensiva do animal, mesmo durante o tratamento. Assim, poderão ser detetadas doenças concomitantes, nomeadamente pneumonia, sépsis, pancreatite e

doenças hormonais que causem resistência à insulina, frequentemente silenciosas à apresentação do paciente (O'Brien, 2010).

Menos de 30% dos animais com CAD morrem ou são submetidos a eutanásia durante a fase inicial de hospitalização, sendo as doenças concomitantes um fator importante na mortalidade, na medida em que potenciam o desenvolvimento de complicações durante o tratamento (Bruskiewicz et al., 1997; Feldman & Nelson, 2004; Reush et al., 2010). Tem-se constatado que a sobrevivência de animais com CAD, perante um tratamento adequado, é relativamente alta, cerca de 70% e 82%, em canídeos e felídeos, respetivamente (Kley & Casella, 2002; Hume et al., 2006). Além disso, constatou-se a remissão presuntiva da DM, em gatos que apresentaram CAD, o que se tornou um fator mais importante no incentivo dos proprietários no tratamento da CAD, não tendo sido encontradas diferenças significativas na recidiva de DM entre felídeos com e sem CAD (Sieber-Ruckstuhl et al., 2008). Portanto, os proprietários deverão ser consciencializados sobre o tratamento intensivo necessário na CAD e da disponibilidade monetária e emocional que esta requer. Além disso, estes devem ser alertados para o reconhecimento dos sinais de DM, de modo a prevenir uma descompensação (English & Williams, 2004; O'Brien, 2010).



### 1. Objetivos

O presente estudo tem como objetivo aprofundar o conhecimento da CAD, uma das complicações da DM que mais compromete a vida dos canídeos e felídeos. Nesse sentido, propomo-nos a:

- caracterizar uma amostra de 23 canídeos e de 9 felídeos com CAD que se apresentou à consulta no HE-FMV entre 1/01/2011 e 23/10/2012;
- averiguar a associação da sua apresentação clínica com diversos fatores, como doenças concomitantes, diagnóstico anterior de DM, tempo de internamento e mortalidade;
- apresentar uma proposta de protocolo para o manejo clínico.

### 2. Material e Métodos

Este trabalho consiste num estudo retrospectivo de canídeos e felídeos com diagnóstico clínico de CAD admitidos no HE-FMV, no período entre 1 de Janeiro de 2011 e 23 de Outubro de 2012.

Foi selecionado um total de 32 animais, 23 cães e 9 gatos, através do acesso aos registos clínicos da base de dados informatizada Qvet® do HE-FMV. Estes registos incluíam diversas variantes: identificação do animal, anamnese, exame físico, resultados de exames complementares de diagnóstico e tratamento efetuado.

#### 2.1. Critérios de inclusão

A seleção dos casos clínicos teve como critérios a presença de sinais clínicos sugestivos de DM (PU, PD, PF, PP), hiperglicémia persistente com glicosúria, associada a cetonúria e sinais de acidose metabólica. Todos os indivíduos incluídos neste estudo permaneceram pelo menos um dia no internamento do HE-FMV.

É de salientar que cada animal foi contabilizado uma única vez, não obstante a existência de casos em que se verificou a presença de recidivas após a alta hospitalar.

As análises sanguíneas de hemograma e bioquímicas foram efetuadas no Laboratório de Análises Clínicas Prof. M. Braço Forte da FMV-UTL e no laboratório DNATECH. Devido à apresentação clínica de urgência, em alguns animais foi realizado inicialmente um painel metabólico básico, recorrendo ao uso do *i-STAT*® “CHEM8”, que avalia a concentração sérica de sódio, potássio, cloro, cálcio ionizado, CO<sub>2</sub> total, glicose, ureia, creatinina, hematócrito e hemoglobina. Por vezes, a medição de glicémia foi realizada através de um glucómetro (*One Touch*® - *Ultra Easy*) e as concentrações >600mg/dl (“H”) foram registadas como 600mg/dl para uma correta análise deste estudo. Para confirmar algumas suspeitas que surgiram durante o exame clínico, alguns animais foram submetidos à realização de meios

complementares de diagnóstico imagiológicos, nomeadamente de radiografia torácica e abdominal e de ecografia abdominal. Estes estudos imagiológicos foram realizados e avaliados por técnicos experientes nas instalações do HE-FMV, recorrendo ao equipamento *Practix 300*, *Philips®* e/ou ao ecógrafo *ALOKA S4000*, com sonda microconvexa 3,8 a 7,5 MHz.

Para avaliação da concentração da lipase pancreática canina e felina (cPL e fPL, respetivamente), recorreu-se ao teste rápido SNAP cPL® ou fPL®, da *Idexx Laboratories*, sob a forma de um ELISA semi-quantitativo, cujo resultado é avaliado através de um método colorimétrico (diretamente proporcional à concentração de lipase pancreática no soro). Consideraram-se positivos os valores de cPL e fPL cuja intensidade da cor representa uma concentração superior a de 200µg/l e 3,5µg/l, respetivamente.

## **2.2. Critérios de exclusão**

Foram excluídos animais que não ostentavam sinais clínicos de descompensação sugestivos de CAD e que, portanto, não foram sujeitos a um período de internamento no HE-FMV.

## **2.3. Análise estatística**

A análise estatística dos resultados foi executada recorrendo ao programa Rcommander versão 2.14.2 (Core team, 2012). Inicialmente, as variáveis da amostra foram analisadas com o teste Shapiro-Wilk quanto à sua distribuição. De seguida, realizou-se uma análise descritiva das variáveis efetuando-se o cálculo de médias, desvios padrão, máximos, mínimos, frequências relativas e absolutas. Para comparar variáveis quantitativas em dois grupos independentes foi realizado o teste não paramétrico Mann-Whitney-Wilcoxon, dado que o pressuposto da distribuição normal das variáveis não foi observado após a realização do teste Shapiro-Wilk. Já nos casos em que se pretendia comparar três ou mais grupos independentes, utilizou-se o teste não paramétrico Kruskal-Wallis. No que às variáveis qualitativas ou categóricas respeita, foram realizadas algumas tabelas de contingência, de modo a examinar a relação entre as mesmas. Esta relação foi avaliada usando o teste exato de Fisher. Por fim, o teste de correlação de Spearman foi usado para avaliar a associação existente entre determinadas variáveis quantitativas.

No âmbito de todas as análises estatísticas, apenas foram considerados significativos os valores de  $p < 0,05$ .

### **3. Resultados**

#### **3.1. Canídeos**

##### **3.1.1. Caracterização da amostra**

Com base nos critérios de seleção mencionados anteriormente, o presente estudo incluiu 23 canídeos diagnosticados com CAD. Quanto ao género (Anexo 3, Tabela 14), a amostra distribuiu-se da seguinte forma: 15 fêmeas inteiras (FR=65,22%), 5 fêmeas ovariectomizadas (FR=21,74%) e 3 machos inteiros (FR=13,04%). A média e desvio padrão de idades dos indivíduos avaliados foi de  $9,55 \pm 3,38$  anos, em que o valor mínimo corresponde a uma fêmea de 2 meses de idade e o valor máximo foi representado por uma fêmea de 16 anos de idade. A frequência das idades pode ser avaliada através da visualização do Anexo 3, Tabela 14 e Gráfico 16. A amostra de canídeos foi ainda distribuída por raças: onze animais (FR=47,83%) pertenciam a raça indeterminada e os restantes 12 indivíduos (FR=52,17%) apresentavam diferentes raças (Anexo 3, Tabela 14). Já no que se refere ao peso, os valores oscilaram entre 5,1 a 35,1kg, observando-se uma média de  $15,15 \pm 9,15$ kg.

Da amostra de canídeos estudada, constatou-se que apenas 6 indivíduos (FR=26,09%) tinham diagnóstico prévio de DM, comparativamente com os 17 cães (FR=73,91%) que foram diagnosticados com DM no momento da CAD. Em média, os canídeos com diagnóstico de DM prévio ao episódio de CAD já realizavam insulino-terapia há 2,42 anos; a insulina utilizada era a de ação intermédia – Caninsulin®. Contudo, apenas há registo de doses anteriores em quatro deles: a dois dos canídeos era menor que 0,5UI/kg BID, enquanto que nos outros dois estava compreendida entre 0,8 e 1,5UI/kg BID.

##### **3.1.2. Sinais clínicos anamnésicos**

Relativamente aos sinais clínicos sugestivos de DM (PU, PD, PP e PF), apenas 4 canídeos (FR=17,39%) apresentaram-nos simultaneamente; a maioria dos canídeos apresentava PU e PD (77,27% e 81,82%, respetivamente); a PP foi descrita em 13 elementos da amostra (FR= 59,09%).

A anorexia foi registada em 6 canídeos no momento da CAD (FR=27,27%). Alguns proprietários (n=8, FR=36,36%) referiram que, anteriormente ao episódio de CAD, os canídeos manifestavam PF (incluindo dois dos indivíduos referidos anteriormente com anorexia no momento da CAD).

Além disso, a letargia foi registada em mais de metade dos casos (FR=69,57%). De facto, observou-se uma maior frequência de letargia nos animais sem diagnóstico prévio de DM ( $p < 0,05$ ).

A presença de alterações gastrointestinais foi registada em 11 indivíduos (FR=47,83%), dos quais 7 apresentavam vômito (FR=30,43%), 6 diarreia (FR=26,09%) e 2 (FR=8,70%) as duas simultaneamente.

Quanto a outras alterações mencionadas na história pregressa, 2 dos cães (FR=8,7%) exibiram hematúria/polaquiúria e 9 (FR=39,13%) abarcavam alterações dermatológicas crônicas (mau estado geral do pelo ou dermatites crônicas) ou otites recorrentes. Um dos animais (FR=4,35%) apresentava ainda tosse seca há quatro dias, tendo-se diagnosticado laringotraqueíte. Não havia registo de história de sinais neurológicos.

### **3.1.3. Exame físico**

Ao exame físico, verificou-se a presença de cataratas bilaterais em 11 canídeos (FR=50%), três (FR=17,65%) com doença periodontal, oito (FR=34,78%) com desidratação e cinco (FR=21,74%) manifestaram ataxia. A grande maioria (FR=78,26%) apresentava as mucosas rosadas, o TRC com duração menor que dois segundos em todos os canídeos da amostra (FR=100%) e apenas um tinha o pulso fraco (FR=4,35%). Foi detetada dispneia num único animal (FR=4,35%), mas que posteriormente não apresentou alterações significativas na radiografia torácica, como infra se referirá, em “exames imagiológicos”. À palpação abdominal, sete dos canídeos (FR=30,43%) manifestaram dor ou algum desconforto. Foi encontrada uma associação entre os canídeos com dor abdominal à palpação e a presença de alterações gastrointestinais ( $p<0,05$ ). Relativamente à medição da temperatura retal, a média calculada foi de  $38,5\pm 0,67^{\circ}\text{C}$ , tendo sido detetada hipertermia em três indivíduos (FR=13,04%) e somente hipotermia de  $36,9^{\circ}\text{C}$  num canídeo (FR=4,35%).

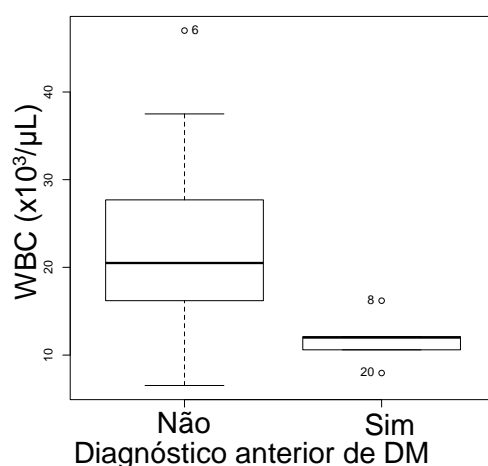
### **3.1.4. Exames complementares de diagnóstico**

#### **3.1.4.1. Hemograma**

Relativamente ao perfil hematológico, foi realizado Hg completo à maioria (FR=78,26%) dos canídeos pertencentes à amostra analisada e a um deles (FR=4,35%) foi apenas medido o Ht e o número de eritrócitos através do *i-stat*® CHEM8. Os resultados obtidos em cada animal estão presentes no Anexo 3, Tabela 15. Foi identificada anemia em nove canídeos (FR=47,37%) no momento do diagnóstico de CAD, classificada como normocítica e normocrômica em 77,78% dos indivíduos. A média observada do Ht foi de  $38,49\pm 10,55\%$ .

No que diz respeito ao leucograma, a média da contagem total do número de leucócitos foi de  $19,14\pm 10,97\times 10^3/\mu\text{L}$ . A presença de leucocitose foi observada em nove animais (FR=39,13%) por aumento dos neutrófilos segmentados. Na observação do esfregaço sanguíneo, dos 9 canídeos com anemia, 6 (FR=31,58%) apresentavam anisocitose e policromasia. Por outro lado, foi ainda possível constatar que os canídeos sem diagnóstico prévio de DM na apresentação clínica exibiram uma maior tendência para leucocitose comparativamente aos animais que já tinham insulinoaterapia instituída ( $p<0,05$ ) (Gráfico 1).

**Gráfico 1:** Contagem total de leucócitos (WBC) ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ ) dos canídeos com diagnóstico de DM prévio ao episódio de CAD.



#### 3.1.4.2. Análises Bioquímicas

Relativamente às análises bioquímicas, os resultados obtidos estão presentes no Anexo 3, Tabela 16. Quanto aos indicadores hepáticos, enquanto que na maioria dos cães (FR=68,75%) os valores de ALT se apresentavam dentro dos limites normais da espécie (média de 88.438 U/l 37°C), em 80% deles os valores de FAS estavam acima do limite superior de referência (o valor médio encontrado de FAS aumentada foi de 1205,333 U/l 37°C). Já a BT apenas foi medida em 2 cães, encontrando-se num deles acima do limite superior de referência para a espécie.

A albumina e as PT foram medidas em oito cães (média de 3,10g/dl e 6,46g/dl, respetivamente), estando esta última ligeiramente diminuída num deles (FR=12,5%).

Por outro lado, foram encontrados valores aumentados de ureia em 5 dos 17 (FR=29,4%) canídeos testados para este parâmetro bioquímico (média de 48,06mg/dl) e os valores de creatinina mantiveram-se dentro dos valores limite da espécie (média de 0,81mg/dl).

Todos os cães avaliados apresentavam hiperglicémia (média de 409,27 mg/dl); cerca de 50% da amostra apresentava a glicémia entre 311 e 454,75mg/dl

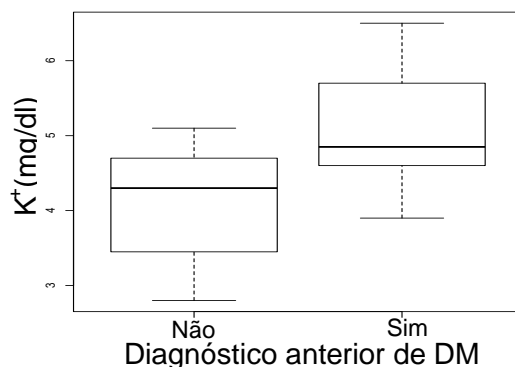
O colesterol e os triglicéridos não foram avaliados neste estudo.

#### 3.1.4.3. Ionograma e gases sanguíneos

Relativamente à  $[K^+]$ , esta foi avaliada em 90,3% (n=21) da amostra de canídeos em estudo, tendo-se obtido uma média de 4,38mmol/l. Destes cães, cinco deles (FR= 23,81%) revelaram valores de potássio inferiores ao intervalo de referência, sendo que a média encontrada de hipocaliémia foi de 3,27mmol/l. Além disso, através da visualização do Gráfico 2, é possível constatar que os canídeos com diagnóstico de DM anterior ao episódio de CAD apresentaram uma  $[K^+]$  superior (mediana de 4,85mg/dl), comparativamente aos animais sem diagnóstico de DM no momento da CAD (mediana de 4,30mg/dl) ( $p<0,05$ ).



**Gráfico 2:** Concentração sérica de potássio ( $K^+$ ) (mg/dl) dos canídeos com e sem diagnóstico de DM prévio ao episódio de CAD.

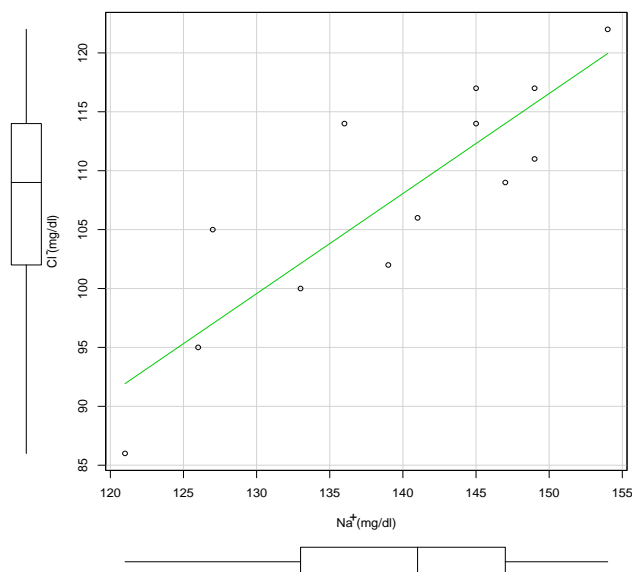


No que diz respeito ao magnésio, apenas três dos cães (FR=13,04%) realizaram a medição da sua concentração sérica (média de  $1,55 \pm 0,29$  mg/dl), sendo que um deles apresentava hipomagnesiemia ligeira (1,22 mg/dl).

Já a  $[PO_4^{2-}]$  foi avaliada em seis animais (FR=39,13%), dos quais se observaram dois com hiperfosfatemia e um com valores inferiores ao limite mínimo de referência para a espécie (hipofosfatemia de 1,5 mg/dl).

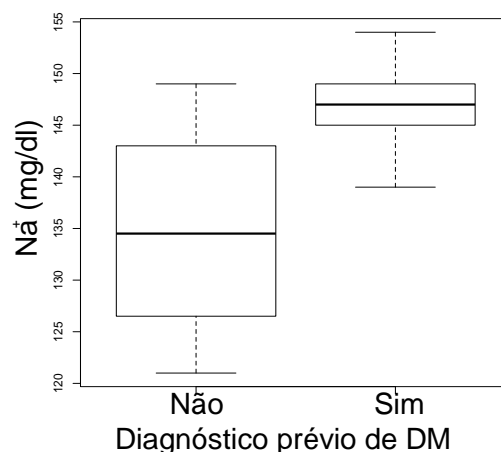
Relativamente à  $[Na^+]$  e à de cloro, estes iões foram analisados em 13 cães (FR=56,5%), cuja média de valores obtidos foi de 139,38 mmol/l e 107,54 mg/dl, respetivamente. Destes, verificou-se que 53,85% apresentavam hiponatremia (média de 131,86 mg/dl) e 30,43% hipoclorémia (100,43 mmol/l). Dos sete indivíduos que apresentavam vômito, quatro tinham alterações destes eletrólitos, tendo-se verificado ainda a existência de uma correlação positiva forte entre estes dois iões ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,83$ ) (Gráfico 3).

**Gráfico 3:** Variação da concentração sérica de sódio ( $Na^+$ ) (mg/dl) com a de cloro ( $Cl^-$ ) (mg/dl) nos canídeos.



Por outro lado, os canídeos com diagnóstico de DM anterior ao episódio de CAD evidenciaram uma  $[Na^+]$  significativamente superior à dos indivíduos sem diagnóstico prévio (mediana de 147mg/dl e 134,5mg/dl, respectivamente) ( $p<0,05$ ) (Gráfico 4).

**Gráfico 4:** Concentração sérica de sódio ( $Na^+$ ) (mg/dl) dos canídeos com e sem diagnóstico de DM prévio ao episódio de CAD.



Relativamente ao cálcio ionizado e ao cálcio total, estes foram mensurados em apenas três animais. A concentração de cálcio ionizado estava diminuído num dos animais e no limite inferior do intervalo de referência em outro (média de  $1,13 \pm 0,10$  mmol/l). Já o cálcio total encontrava-se ligeiramente diminuído em dois dos canídeos (média de  $8,17 \pm 1,10$  mg/dl).

Quanto ao  $CO_2$  total e *anion gap*, apenas três animais realizaram estas medições, tendo-se obtido uma média de 19,67mmol/l e 15,33mmol/l, respetivamente.

O pH venoso sanguíneo apenas foi medido num único animal, cujo valor ( $pH=7,33$ ) se encontrava ligeiramente abaixo do limite inferior do intervalo de referência.

#### 3.1.4.4. Urianálise e Urocultura

Todos os canídeos presentes neste estudo realizaram pelo menos uma análise de urina tipo II, conforme descrito nos critérios de inclusão, de modo a analisar a DU, pH urinário, glicosúria, cetonúria, proteinúria, hematúria, leucocitúria e bilirrubinúria. No que diz respeito à DU, aproximadamente metade da amostra ( $FR=54,55\%$ ) apresentava hiperestenúria ( $DU>1.015$ ). Todos os elementos da amostra canina obtiveram valores de pH urinário entre 5,0 e 7,5. Sendo um critério decisivo para a inclusão dos indivíduos no presente estudo, a cetonúria foi observada em todos os animais, cuja concentração mais frequente ( $FR=39,13\%$ ) foi entre 80 e 160mg/dl (Anexo 3, Tabela 17 e 18). Todos os canídeos apresentaram glicosúria; a maioria ( $FR=60,87\%$ ) exibia entre 1000 e 2000mg/dl (Anexo 3, Tabela 17 e 18). A presença de proteinúria foi detetada em grande parte da amostra de canídeos em estudo ( $FR= 65,22\%$ ) e apenas cinco deles ( $FR=21,74\%$ ) revelaram bilirrubinúria na avaliação da

urinanálise (Anexo 3, Tabela 17 e 18). Foi ainda possível confirmar hematúria em aproximadamente metade dos indivíduos pertencentes à amostra (FR=52,17%) e foi observada leucocitúria em 39,13% dos canídeos.

Nenhuma urianálise acusou a presença de nitritos.

Por fim, a urocultura foi realizada em 3 canídeos, tendo-se obtido um resultado negativo em todos eles.

#### **3.1.4.5. Exames imagiológicos**

A radiografia torácica foi realizada em dez canídeos, dos quais nenhum deles apresentava alterações dignas de registo. Oito canídeos foram submetidos à realização de uma radiografia abdominal, dos quais cinco apresentavam dor ou desconforto à palpação abdominal. Foram observadas alterações radiográficas abdominais em 5 canídeos (FR=55,56%), incluíam 3 deles que apresentavam dor abdominal à palpação. As alterações radiográficas abdominais incluíram a perda de contraste a nível do abdómen cranial (n=2) e hepatomegalia (n=3).

Além destes exames complementares, 78,26% da amostra (n=18) foi sujeita à realização de uma ecografia abdominal, incluindo os 8 indivíduos que realizaram uma radiografia abdominal prévia. A grande maioria dos canídeos (17/18, FR=94,44%) apresentou alterações ecográficas abdominais, incluindo os cinco que revelaram alterações imagiológicas na radiografia abdominal: 94% (17/18) alterações hepáticas compatíveis com DM ou HAC; 22,22% (4/18) revelaram alterações nas adrenais compatíveis com HAC; e em 16,67 (3/18) foram identificadas alterações pancreáticas sugestivas de pancreatite crónica. Das 11 fêmeas inteiras observadas ecograficamente, apenas duas apresentaram alterações uterinas compatíveis com piómetra.

#### **3.1.5. Doenças concomitantes**

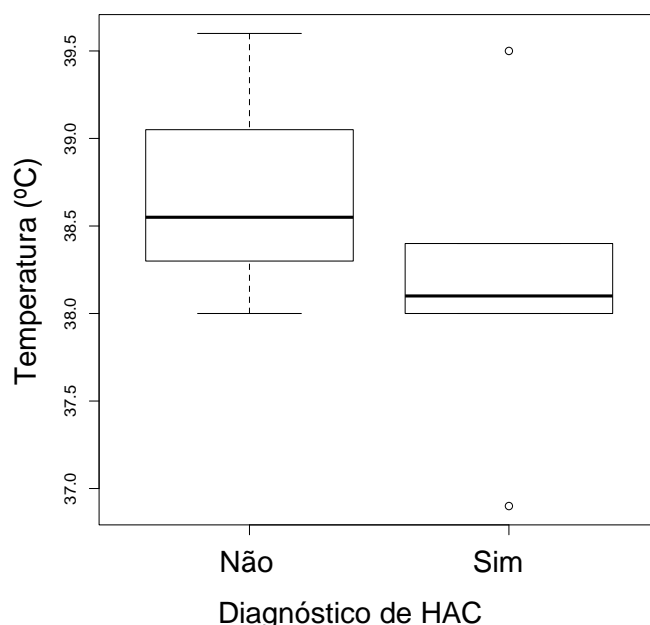
De toda a amostra de canídeos representada neste estudo, oito animais (FR=56,52%) apresentavam doenças concomitantes (diagnosticadas previamente ou no momento da apresentação clínica da CAD). Neste contexto, quatro canídeos (FR=17,39%) foram diagnosticados com HAC, dois (FR=8,7%) com pancreatite aguda, 3 das 15 fêmeas inteiras (FR=23,08%) apresentaram piómetra e 9 (FR=39,13%) apresentavam alterações dermatológicas crónicas (mau estado geral do pelo, dermatites crónicas) ou otites recorrentes. Apesar da grande suspeita de HAC em dois indivíduos presentes neste estudo, não foram realizados exames complementares de diagnóstico, de modo a corroborar essa mesma suspeita. Por último, constatou-se que um dos machos apresentou mais do que uma doença concomitante (HAC e pancreatite crónica).

No entanto, como referido anteriormente, nem todos os indivíduos tinham diagnóstico prévio destas doenças concomitantes. Assim, verificou-se que seis canídeos (FR=26,09%), à apresentação clínica ou no decorrer do tratamento da CAD, foram diagnosticados com

doenças concomitantes: um com HAC, três fêmeas com piómetra e dois com pancreatite crónica. Em nenhum dos casos clínicos foi diagnosticado pneumonia, ITU, sépsis ou outra doença concomitante não mencionada.

Outro facto a assinalar foi a presença de uma associação entre a temperatura retal elevada e a presença de HAC ( $p < 0,05$ ). Nos animais com HAC concomitante, a temperatura encontrava-se com uma média significativamente superior ( $T_{\text{média}} = 39,4^{\circ}\text{C}$ ) aos sem diagnóstico de HAC ( $T_{\text{média}} = 38,3^{\circ}\text{C}$ ) (Gráfico 5). Não se observou associação entre hipertermia e piómetra ( $p = 1$ ) ou pancreatite ( $p = 0,249$ )

**Gráfico 5:** Variação do parâmetro Temperatura ( $^{\circ}\text{C}$ ) com o diagnóstico de HAC.



Ambos os animais com pancreatite crónica referidos anteriormente realizaram a medição da concentração de cPL, em que os resultados obtidos revelaram positividade, tendo sido submetidos à realização de uma ecografia abdominal. No entanto, apenas um deles revelou alterações ecográficas compatíveis com pancreatite aguda. Além destes, foram obtidos resultados de cPL negativos em outros dois canídeos. Apesar de não se ter encontrado correlação entre os animais com pancreatite e a sintomatologia digestiva ( $p = 0,217$ ), como vômito e diarreia, verificou-se que os canídeos com pancreatite aguda apresentavam uma mediana da  $[\text{Cl}^-]$  ( $90,5\text{mg/dl}$ ) significativamente inferior às dos indivíduos sem esta doença concomitante ( $111\text{mg/dl}$ ) ( $p < 0,05$ ). De igual forma, nos indivíduos com pancreatite aguda, a  $[\text{Na}^+]$  apresentava uma média significativamente inferior ( $123,50\text{mg/dl}$ ) comparativamente aos animais sem pancreatite ( $142,27\text{mg/dl}$ ) ( $p < 0,05$ ).

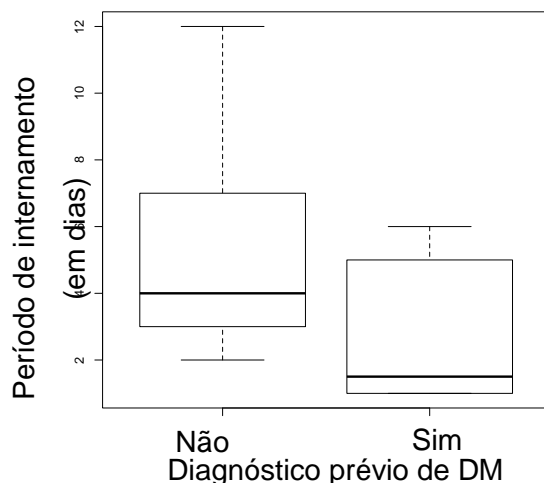
É de salientar ainda que 4 (FR=17,39%) dos canídeos estavam a ser submetidos à administração de glucocorticóides antes do episódio de CAD.

Não se verificou associação entre doenças concomitantes e a dor abdominal ( $p=1$ ), aumento dos dias de internamento ( $p=0,188$ ), aumento do tempo para iniciar insulina de ação intermédia ( $p=0,149$ ) ou tempo para eliminar os corpos cetónicos ( $p=0,809$ ).

### 3.1.6. Tratamento

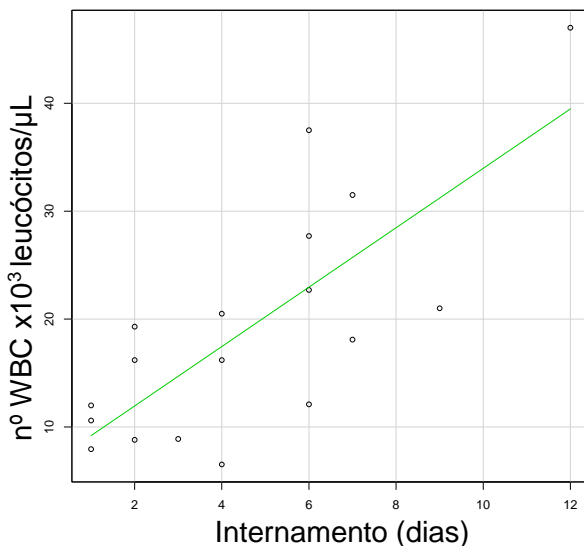
Todos os elementos pertencentes a este estudo ficaram hospitalizados, de modo a reverter a CAD, tendo-se obtido uma média  $4,57 \pm 2,84$  dias de internamento (entre 1 e 12 dias). Porém, verificou-se que o período de internamento foi significativamente superior ( $p < 0,05$ ) nos animais sem diagnóstico prévio de DM (média de  $5,24 \pm 2,77$  dias) comparativamente aos indivíduos que já realizavam insulinoaterapia (média de  $2,67 \pm 2,25$  dias) (Gráfico 6).

**Gráfico 6:** Variação do período de internamento com o diagnóstico prévio de DM



Verificou-se ainda uma correlação forte entre a leucocitose na apresentação clínica e o período de hospitalização ( $p < 0,001$ ;  $p=0,72$ ) (Gráfico 7).

**Gráfico 7:** Variação da leucocitose com o período de internamento (dias)



A fluidoterapia endovenosa foi aplicada a 100% da amostra e, de acordo com os registos obtidos, a solução salina de 0,9% (NaCl 0,9%) foi o fluido escolhido inicialmente para rehidratar 22 indivíduos (FR=95,65%); no outro canídeo (FR=4,35%) recorreu-se à solução de LR. Aproximadamente metade da amostra (FR=52,17%) foi suplementada com dextrose IV aquando de valores de glicémia inferiores a 250mg/dl.

A suplementação de potássio foi realizada em 8 (FR=34,78%) dos internados; um deles (FR=4,35%) foi submetido simultaneamente à suplementação de fosfato, através da adição de fosfato de potássio à solução salina. Nenhum dos canídeos presentes neste estudo foi submetido à suplementação de bicarbonato durante o período de internamento.

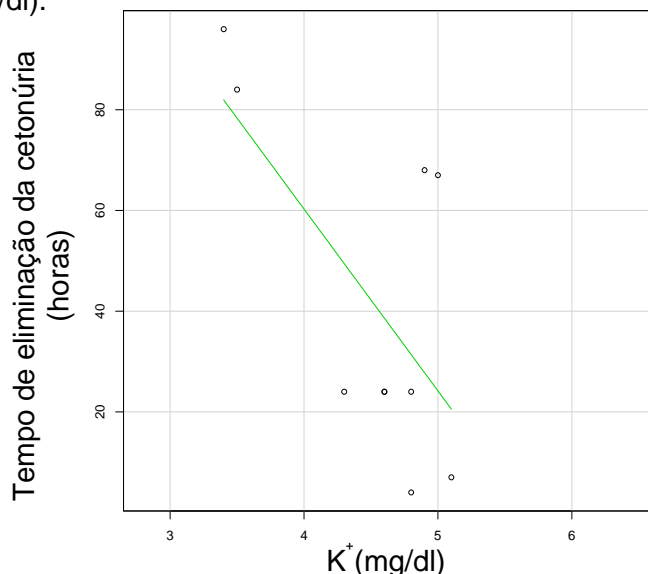
Em média, a iniciação da insulinoaterapia após o diagnóstico de CAD foi atrasada 2,82horas (variou entre 1 e 11 horas) período em que se tentou rehidratar o animal com fluidoterapia IV. Após esta etapa, na maioria dos casos (FR=78,26%), os clínicos optaram por iniciar insulinoaterapia com uma insulina regular de ação rápida – Actrapid® –, enquanto que a 21,74% dos canídeos lhes foi administrada insulina de ação intermédia – Caninsulin®. Além disso, observou-se ainda, que a percentagem de canídeos sem diagnóstico prévio de DM que fez inicialmente insulina regular de ação rápida foi superior comparativamente aqueles sem diagnóstico prévio ( $p<0,05$ ).

A via preferencial na primeira abordagem foi a administração IM de insulina regular de ação rápida, comparativamente com a CRI e a SC (57.89%, 36.84% e 5.26%, respetivamente). Contudo, 9 dos canídeos (FR=81,82%) que iniciaram Actrapid® em CRI passaram posteriormente à sua administração IM, não tendo sido possível quantificar quanto tempo depois, devido à escassez dos registos clínicos. Apenas um dos canídeos (FR=9,09%) foi submetido à administração de Actrapid® pelas três vias (CRI, IM e SC) no período de internamento.

Em média, a insulina de ação intermédia Caninsulin® foi administrada passado 38,38 horas (entre 8 e 96 horas) do diagnóstico de CAD, incluindo neste valor os canídeos que iniciaram de imediato, ao invés de recorrerem ao Actrapid®. A dose de Caninsulin® administrada inicialmente no período de internamento foi em média  $0,45\pm0,25$ U/Kg, enquanto que a concentração média de Caninsulin® prescrita aos animais na alta hospitalar foi de  $0,45\pm0,27$ U/kg.

No decorrer do período de internamento, a cetonúria foi medida várias vezes, tendo sido possível avaliar o número de horas que os animais demoravam a cessar a sua excreção: em média  $41,27\pm31,68$ horas. Todavia, encontrou-se uma correlação negativa moderada entre a  $[K^+]$  na apresentação clínica e o número de horas para eliminar os corpos cetónicos ( $p<0,05$ ;  $p=-0,47$ ) (Gráfico 8).

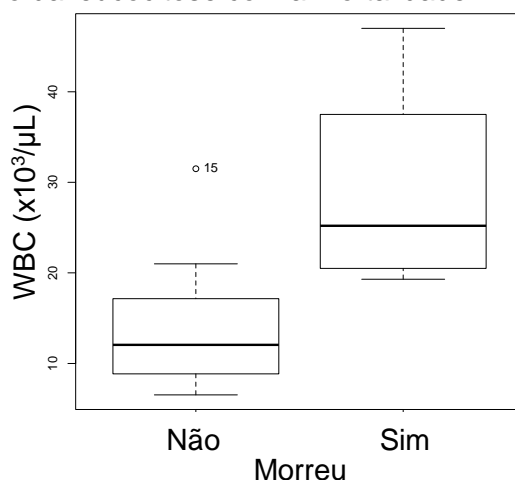
**Gráfico 8:** Variação do tempo (horas) de eliminação da cetonúria com a concentração sérica de potássio (K<sup>+</sup>)(mg/dl).



Apenas dois (FR=8,70%) dos canídeos foram sujeitos a nutrição entérica forçada, através da colocação de tubo de alimentação.

A mortalidade dos canídeos deste estudo foi de 30,43% (n=7), dos quais três foram submetidos a eutanásia (FR=42,86%). Em termos de período de tempo, quatro canídeos morreram durante a fase de internamento (em média após 5,5±4,72 dias) e três após alta hospitalar (entre 8 e 186 dias). Por outro lado, como é possível averiguar através da visualização do Gráfico 9, verificou-se uma diferença estatisticamente significativa ( $p<0,001$ ) entre o número de leucócitos e a morte dos indivíduos; quanto maior a leucocitose presente no momento do diagnóstico da CAD, maior a incidência de morte. De facto, o valor da mediana do número de leucócitos em canídeos que sobreviveram foi  $14,16 \times 10^3/\mu\text{L}$  comparativamente aos  $29,12 \times 10^3$  leucócitos/ $\mu\text{L}$  dos que morreram.

**Gráfico 9:** Variação da leucocitose com a mortalidade.



Após a alta hospitalar, três indivíduos recidivaram (3/16; FR=18,75%) (entre 8 a 214 dias). Um deles acabou por ser reencaminhado para outro centro veterinário hospitalar, não tendo sido acompanhado o respetivo tratamento.

## **3.2. Felídeos**

### **3.2.1. Caracterização da amostra**

A amostra de felídeos utilizada neste estudo era constituída por nove animais em cetoacidose diabética, dos quais constavam uma fêmea esterilizada (FR=11,11%) e oito machos (FR=88,89%), cinco deles orquidectomizados (Anexo 3, Tabela 19).

A média de idades dos felídeos encontrada, aquando do diagnóstico de CAD, foi de  $14,67 \pm 2,74$  anos, variando entre 11 e 20 anos. A representação gráfica da distribuição da variável idade (Anexo 3, Gráfico 16) demonstrou a existência de um intervalo etário maior nos felídeos face às idades dos canídeos também em estudo.

A amostra foi ainda distribuída quanto à raça e, à exceção de um indivíduo de raça siamesa (FR=11,11%), todos os outros elementos eram Europeus Comuns.

Apenas 2 (FR=22,22%) já tinham diagnóstico de DM anterior ao episódio de CAD (em média há  $4 \pm 1,41$  anos) e já realizavam insulinoaterapia (mas sem avaliações regulares das curvas de glicémia, de modo a proporcionar um acerto da concentração de insulina a administrar).

### **3.2.2. Sinais Clínicos e anamnésicos**

A presença simultânea de sinais sugestivos de DM (PU, PD, PF e PP) só foi registada num animal (FR=11,11%). À exceção do registo de PF anterior ao episódio de CAD, que se verificou apenas num animal (FR=11,11%), a PU, a PD e a PP registaram-se na maioria dos indivíduos pertencentes a esta amostra de felídeos ( $n=7$ , 77,78%;  $n=7$ , 77,78%; e  $n=5$ , 55,56%, respetivamente). Todos os indivíduos incluídos na amostra de felídeos apresentavam anorexia e, a grande maioria ( $n=7$ , FR=77,78%), encontrava-se letárgica.

No que diz respeito à sintomatologia digestiva, cinco (FR=55,56%) apresentavam vômito e não havia informação de indivíduos com diarreia. Havia registo de um animal com dor abdominal (FR=11,11%) e dois (FR=22,22%) com alterações urinárias como polaquiúria e hematúria. Além disso, um gato manifestava ainda tosse (FR=11,11%) e outro (FR=11,11%) tinha história de otites recorrentes.

### **3.2.3. Exame físico**

A generalidade da amostra de felídeos em causa (FR= 88,89%) apresentava-se desidratada. As mucosas apresentaram-se ictéricas num animal (FR=11,11%), rosa pálidas em 4 felídeos (FR=44,44%) e rosadas em outros 4 indivíduos (FR=44,44%). Na avaliação do TRC constatou-se que dois animais (FR=22,22%) estavam com o TRC aumentado e o pulso femoral fraco presente num animal (FR=11,11%).

Dois dos felídeos (FR=22,22%) apresentaram-se dispneicos, destacando-se ainda um deles com respiração de Kussmaul.

Cerca de 66,67% da amostra felina ( $n=6$ ) apresentava-se hipotérmica, pelo que a média da temperatura retal na apresentação clínica foi de  $36,77^{\circ}\text{C}$  (variação entre  $33,7^{\circ}\text{C}$  e  $38,6^{\circ}\text{C}$ ).



A doença periodontal foi detetada em 4 animais (FR=44,44%).

Um dos felídeos (FR=11,11%) apresentava ainda ventroflexão do pescoço e outro (FR=11,11%) manifestou sinais sugestivos de neuropatia periférica, por se apresentar em consulta com posição plantígrada dos membros posteriores, com ligeira dor à manipulação dos mesmos.

### **3.2.4. Exames complementares de diagnóstico**

#### **3.2.4.1. Hemograma**

À exceção de um felídeo que realizou o painel básico metabólico através do *i-Stat*® CHEM8, todos os outros (FR=88,89%) realizaram Hg completo (Anexo 3, Tabela 20). Nenhum dos felídeos apresentou anemia e a média obtida dos valores de Ht foi de 32,66%.

Relativamente ao leucograma, a média obtida de leucócitos foi de  $15,09 \times 10^3$  células/ $\mu$ L. Apenas um indivíduo apresentava leucocitose de  $24 \times 10^3$  células/ $\mu$ L, por aumento do número de neutrófilos segmentados (18975 células/ $\mu$ L).

#### **3.2.4.2. Análises Bioquímicas**

Relativamente às análises bioquímicas, os resultados obtidos estão presentes no Anexo 3, Tabela 21. Aproximadamente metade da amostra de felinos incluídos neste estudo ( $n=4$ , FR=57,14%) apresentavam aumento nos valores de ALT (média de  $149.10 \pm 128.73$  U/l  $37^\circ\text{C}$ ), enquanto que a FAS estava aumentada em 3 indivíduos (FR=60%) (média de  $96,6 \pm 56,35$  U/l  $37^\circ\text{C}$ ). Já a gama glutamil transpeptidase (GGT) apenas foi medida em dois animais e encontrava-se dentro dos limites de referência para a espécie. A medição de BT foi realizada num único animal, estando este valor (6,8 mg/dl) muito acima do limite superior de referência. Cinco indivíduos fizeram medição de albumina, obtendo-se uma média de  $3,52 \pm 0,53$  g/dl. A medição das proteínas totais foi realizada em quatro felídeos (média  $10,25 \pm 3,85$  g/dl), dos quais 75% ( $n=3$ ) apresentava valores acima dos limites de referência para a espécie.

A medição dos parâmetros sanguíneos ureia e creatinina foi realizada em todos os felinos incluídos neste estudo, obtendo-se uma média de  $121,44 \pm 85,51$  mg/dl e  $2,23 \pm 2,50$  mg/dl, respetivamente. Verificou-se ainda que a ureia estava aumentada em todos os gatos (FR=100%) e os valores de creatinina apresentavam-se acima do intervalo normal da espécie em dois deles (FR=22,22%).

A glicémia apresentava-se marcadamente aumentada em todos os casos, com a média de  $447,89 \pm 151,82$  mg/dl, tendo variado entre 198 mg/dl e 600 mg/dl. Cerca de 50% da amostra apresentava uma glicémia entre 315 e 585 mg/dl.

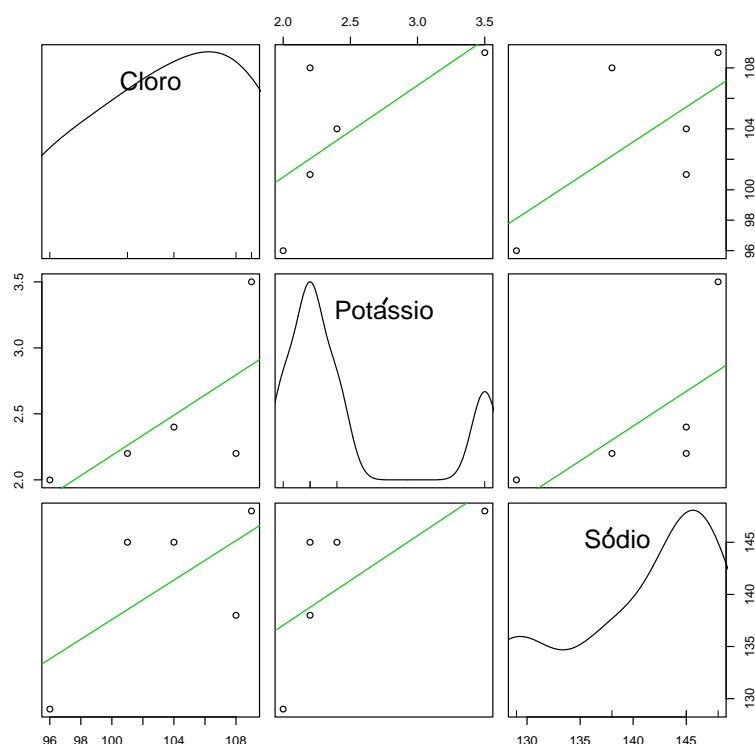
Na avaliação macroscópica do sangue destinado às análises sanguíneas, o plasma sanguíneo estava icterico num animal (FR=11,11%) e lipémico em outros três (FR=33,33%).

#### **3.2.4.3. Ionograma e gases sanguíneos**

Todos os elementos da amostra fizeram medição de potássio; a média obtida foi de  $2,7 \pm 0,94$  mmol/l, variando entre 1,3 e 4,1 mmol/l. Mais de metade dos indivíduos (FR=66,67%, n=6) apresentava hipocaliémia (valor médio de hipocaliémia de  $2,13 \pm 0,47$  mmol/l). A diferença não foi significativa entre a  $[K^+]$  nos indivíduos que já praticavam insulino-terapia antes do episódio de CAD e aqueles sem diagnóstico prévio de DM (mediana obtida de 3,05 e 2,40 mmol/l, respetivamente). Observou-se uma correlação positiva forte entre a  $[K^+]$  e a de  $[Na^+]$  ( $p < 0,05$ ;  $\rho = 0,92$ ), como é possível constatar através da visualização do Gráfico 10. Por outro lado, apesar de parecer existir a mesma tendência entre o potássio e o cloro, a diferença obtida não foi estatisticamente significativa.

Já a  $[Na^+]$  e  $[Cl^-]$  foi medida em 5 animais, cuja natrémia e cloremia médias foram de  $141 \pm 7,65$  mg/dl e  $103,6 \pm 5,32$  mmol/l, respetivamente. Todos eles manifestaram hiponatrémia (valores variaram de 129 a 148 mg/dl) e hipoclorémia (valores variaram entre 96 e 109 mmol/l). Apesar de não ser estatisticamente significativo, o valor da mediana da concentração sérica de cloro nos animais que apresentavam vômito (102,5 mmol/l) foi menor comparativamente com os indivíduos que não apresentavam sintomatologia digestiva (108 mmol/l).

**Gráfico 10:** Correlação entre as concentrações séricas de cloro (Cl<sup>-</sup>) (mml/l), potássio (K<sup>+</sup>) (mml/l) e sódio (Na<sup>+</sup>) (mg/dl) da amostra de felídeos.



Relativamente à  $[PO_4^{2-}]$ , 8 indivíduos foram submetidos à sua medição, obtendo-se uma média de  $4,11 \pm 4,16$  mg/dl, variando entre 1,8 e 13,2 mg/dl. Um deles (FR= 11,11%) apresentou uma hiperfosfatemia de 13,2 mg/dl e 5 elementos da amostra (FR=71,43%) apresentaram hipofosfatemia (média de hipofosfatemia de  $2,1 \pm 0,32$  mg/dl).

A concentração sérica de cálcio total foi medida num animal (FR=11,11%), apresentando um valor abaixo do limite de referência considerado para os felídeos (6,9 mg/dl). Já em outros dois indivíduos (FR=22,22%), apenas foi avaliado o cálcio ionizado e ambos apresentavam os valores ligeiramente inferiores ao considerado normal (média de 0,96 mmol/l)

Quanto ao *anion gap* e ao  $CO_2$  total apenas foram mensurados em dois animais obtendo-se uma média de  $23 \pm 2,83$  mmol/l e  $12,5 \pm 3,53$  mmol/l, respetivamente.

Não foram encontrados registos de valores de pH sanguíneo e concentração sérica de magnésio dos elementos de felídeos incluídos na amostra.

#### 3.2.4.4. Urinálise e Urocultura

A todos os elementos deste estudo foi realizada uma análise de urina tipo II no dia de admissão ao HE-FMV. Os valores de pH urinário variaram entre 6 e 7 (média de  $6,39 \pm 0,42$ ). No que diz respeito à DU, mais de metade dos gatos incluídos no estudo (FR=62,5%) apresentaram hiperestenúria e nenhum dos elementos da amostra em estudo manifestou hipostenúria, tendo-se obtido uma média de 1.025 (valores normais de gato  $>1.035$ ). Sendo um dos critérios de inclusão deste estudo, todos os elementos da amostra manifestaram

cetonúria e glicosúria na primeira urianálise realizada. Os valores da concentração de cetonúria podem ser visualizados no Anexo 3, Tabela 22 e 23.

Cinco gatos (FR=55,56%) apresentaram glicosúria entre 1000-2000mg/dl e 44,44% (n=4) superior a 2000mg/dl.

A urianálise dos felídeos revelou ainda a detecção de bilirrubinúria em 2 gatos (FR=22,22%) e à exceção de um, todos os outros apresentaram proteinúria, em que mais de metade (FR=55,56%) correspondia a valores de 100mg/dl.

No exame microscópico do sedimento urinário, verificou-se hematúria em 88,89% dos gatos. A leucocitúria foi detetada em dois animais (FR=22,22%). A urocultura, realizada apenas a dois elementos da amostra, foi negativa em ambas.

#### **3.2.4.5. Exames imagiológicos**

Dos nove felídeos em estudo, quatro (FR=44,44%) foram submetidos à realização de radiografia torácica. Três (3/4; FR=75%) manifestaram alterações dignas de registo: um revelou padrão pulmonar intersticial compatível com pneumonia (apresentava tosse ao exame físico), outro padrão pulmonar brônquico (apresentava dispneia ao exame físico) e outro indivíduo os dois padrões simultaneamente.

Apesar de nenhum dos gatos ter sido submetido à realização de uma radiografia abdominal, oito gatos (FR=88,89%) foram submetidos à realização de ecografia abdominal, tendo revelado as seguintes alterações ecográficas: 87,5% (n=7) com alterações hepáticas e pancreáticas e 25% (n=2) com alterações na ecogenecidade do córtex renal. Dos felídeos que exibiram alterações ecográficas hepáticas, quatro apresentavam ALT aumentada e três a FAS acima dos valores de referência para a espécie.

#### **3.2.5. Doenças concomitantes**

Foram observadas doenças concomitantes em 8 felídeos (FR=88,89%).

A pancreatite crónica estava presente em quatro indivíduos (FR=44,44%) e em três deles esta só foi diagnosticada após a realização dos exames complementares a propósito do diagnóstico de CAD. No entanto, um total de 7 felídeos (FR=87,5%) exibia alterações pancreáticas compatíveis com pancreatite crónica à ecografia. O teste SNAP fPL foi realizado a três dos indivíduos e apenas se obteve positividade num dos elementos. Dois gatos apresentavam alterações ecográficas a nível do pâncreas, com imagem compatível com pancreatite crónica ou neoplasia pancreática, mas apenas um realizou biopsia, a qual possibilitou a confirmação do diagnóstico de pancreatite crónica.

É ainda de referir que um dos gatos (FR=11,11%) já tinha diagnóstico prévio de hipertireoidismo; um com pneumonia; e oito gatos (FR=88,89%) história de alterações dermatológicas crónicas e/ou otites recorrentes. Por último, três dos felídeos (FR=33,33%) foram submetidos à administração de glucocorticóides antes do episódio de CAD.

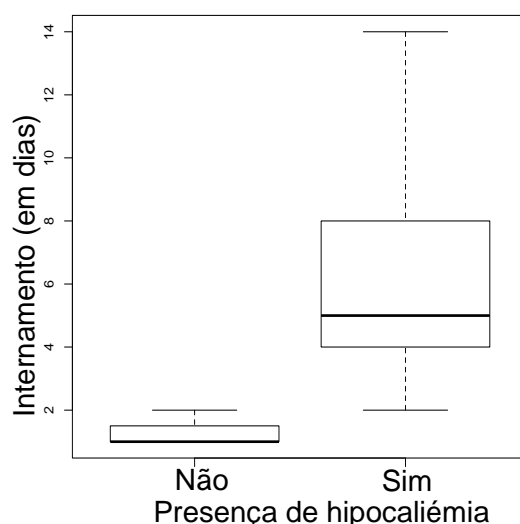
### 3.2.6. Tratamento

Todos os felídeos presentes neste estudo ficaram internados, de modo a reverter a CAD, num período médio de  $4,66 \pm 4,18$  dias (variando entre 1 e 14 dias).

A fluidoterapia IV foi aplicada a 100% da amostra com solução salina de NaCl a 0,9%. Porém, a 33,33% recorreu-se ainda ao uso de solução de LR, numa fase inicial.

De acordo com os registos obtidos, cerca de metade da amostra ( $n=4$ ,  $FR=44,44\%$ ) foi suplementada com dextrose IV aquando de valores de glicémia inferiores a 250mg/dl. No que diz respeito à suplementação de potássio, esta foi realizada a 5 ( $FR=55,56\%$ ) dos internados e apenas um ( $FR=11,11\%$ ) foi sujeito à suplementação de fosfato simultaneamente (com fosfato de potássio). Constatou-se, ainda, uma diferença estatisticamente significativa entre a  $[K^+]$  e os dias de internamento, em que os animais que exibiram hipocalémia estiveram mais dias hospitalizados ( $p<0,05$ ) (Gráfico 11).

**Gráfico 11:** Variação dos dias de internamento com a presença de hipocaliémia.



Nenhum dos animais presentes neste estudo foi submetido à suplementação de bicarbonato. A iniciação da insulinoaterapia após o diagnóstico de CAD foi atrasada em média  $3,88 \pm 3,64$  horas, período em que se tentou estabilizar o indivíduo com fluidoterapia IV. Seguidamente, à grande maioria da amostra ( $FR=77,78\%$ ) foi administrada insulina regular de ação rápida, Actrapid®, em detrimento da administração de insulina de ação intermédia (11,11% iniciaram de imediato Caninsulin®) e de insulina de longa ação (11,11% iniciaram glargina). Em 85,71% dos casos ( $n=6$ ), a via preferencial para a administração inicial de insulina regular de ação rápida foi a IM. Já o CRI apenas foi praticado em 14,29% ( $n=1$ ) dos gatos, tendo-se passado posteriormente à sua administração IM. Dos animais que iniciaram insulinoaterapia com a administração de insulina regular de ação rápida, em média, receberam insulina de ação intermédia após  $33,6 \pm 27,36$  horas do diagnóstico de CAD (intervalo entre 24 e 72 horas).

A concentração de Caninsulin® administrada aos animais que fizeram primeiramente Actrapid® (n=2) foi em média de 0,28UI/Kg BID. Aquando da alta hospitalar, a concentração de Caninsulin® nestes dois indivíduos não foi modificada. No entanto, como mais dois gatos tiveram alta com prescrição desta mesma insulina, a média da concentração de Caninsulin® indicada na alta foi de 0,45UI/Kg BID

Como referido anteriormente, a um dos indivíduos foi administrada glargina 1UI/Kg BID na fase inicial do internamento; após avaliação das curvas de glicémia, alterou-se para Caninsulin®, numa concentração de 0,25UI/kg. A glargina apenas foi prescrita na alta hospitalar para administração pelo proprietário em dois indivíduos, com concentração média a administrar de 0,33UI/Kg BID.

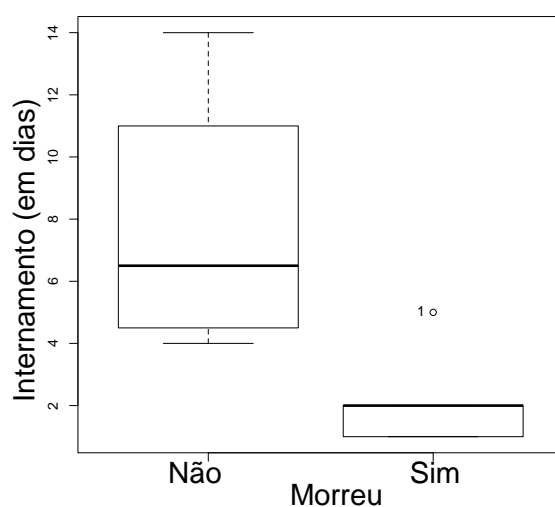
Durante a hospitalização, a cetonúria foi avaliada diversas vezes, recorrendo à avaliação das tiras de urina, verificando-se que os gatos demoraram em média  $37,33 \pm 27,21$  horas a é interromper a cetonúria

No que diz respeito à nutrição forçada, foi colocado a dois indivíduos (FR=22,22%) um tubo de alimentação. Contudo, ambos os indivíduos morreram.

A mortalidade dos felídeos deste estudo rondou metade da amostra (n=5, FR=55,56%), dos quais dois indivíduos (FR=25%) foram submetidos a eutanásia a pedido do proprietário (em média 15,5 dias após a alta) e dois morreram durante o período de internamento, em média após  $1,5 \pm 0,71$  dias. Deste modo, os animais morreram em média  $9,25 \pm 10,63$  dias após o diagnóstico de CAD. Além disso, constatou-se que a prevalência de morte foi mais marcada num período inicial de internamento ( $p < 0,05$ ) (Gráfico 12).

Não foram encontrados registos que evidenciassem recidivas nos felídeos com alta hospitalar.

**Gráfico 12:** Variação dos dias de internamento com a morte.



## **4. Discussão**

Este estudo de natureza retrospectiva descreve detalhadamente a situação clínica de canídeos e felídeos que desenvolveram CAD espontaneamente. A grande maioria dos sinais clínicos, exame físico, análises sanguíneas e resultados de outros exames complementares de diagnóstico encontrados foram semelhantes aos já descritos previamente em outros estudos de animais com CAD.

### **4.1. Caracterização**

Neste estudo encontrou-se uma maior incidência de CAD nos canídeos, comparativamente aos felídeos. De facto, em Medicina Humana a CAD tem sido constatada mais frequentemente em indivíduos com DM tipo I, ou seja, insulino-dependentes. Já a presença de CAD na DM tipo II tem sido observada em situações de insulinopénia grave, sugerindo-se esta mesma hipótese no caso dos gatos (ADA, 2001; Sieber-Ruckstuhl et al., 2008). Por outro lado, a crescente popularidade dos gatos tem sido notória, mas ainda ligeiramente inferior comparativamente aos cães.

Em concordância com a epidemiologia da própria DM, no presente estudo as fêmeas inteiras foram as mais representadas nos canídeos (Schermerhorn, 2005) e o género masculino foi o mais representado nos felídeos (Prahl et al., 2007). Já no estudo de Hume e seus colaboradores (2006), esta tendência nos canídeos com CAD não se verificou. Nos felídeos, as diferenças entre géneros, ao nível do ganho de peso e da sensibilidade à insulina, podem explicar a maior predisposição da DM existente nos machos comparativamente às fêmeas (Appleton, Rand e Sunvold, 2001). Além disso, aparentemente os gatos machos castrados apresentam uma maior predisposição para a DM, que se pensa estar relacionada com a maior propensão para obesidade (McCann et al., 2007).

Embora possa ocorrer em qualquer período da vida, a CAD é mais frequentemente encontrada em animais de média idade a idosos (Bruskiewicz et al., 1997; Hume et al., 2006). A média de idades dos canídeos incluídos neste estudo foi de aproximadamente 9 anos, comparativamente aos 14 anos dos felídeos. Contudo, a faixa etária dos gatos observados foi muito superior ao descrito na literatura, onde referem a ocorrência média próxima dos 9 anos (Bruskiewicz et al., 1997). Este facto pode refletir a amostra pequena de indivíduos nesta espécie ou estar relacionado com um maior controlo que se verifica atualmente, tanto nos cuidados veterinários, como na própria DM. De facto, um estudo recente refere que a idade média de gatos com DM é próxima de 12 anos (Lederer et al., 2007). Apesar da DM ser uma endocrinopatia raramente observada em cães e gatos jovens (Greco & Chastain, 2001), um dos canídeos incluídos no estudo apresentava apenas 2 meses. O tratamento da DM juvenil, tanto em animais como no Homem, torna-se um desafio ainda maior, na medida em que o rápido desenvolvimento do animal requer grandes alterações nas doses de insulina, diária ou semanalmente (Greco, 2006; Chih-Ching Liu et al., 2010; Abdulrahman, Amphlett &

Okosieme, 2013).

Até ao momento não existe nenhum estudo a propor uma predisposição rática para a CAD quer em cães, quer em gatos.

O facto de uma grande percentagem de animais não ter diagnóstico de DM prévio ao episódio de CAD corrobora o descrito na literatura (Bruskiewicz et al., 1997; Hume et al., 2006). Isto pode estar relacionado com o não reconhecimento ou valorização de sinais clínicos por parte dos proprietários ou com a falta de procura do Médico Veterinário por questões monetárias. No estudo de Hume e seus colaboradores (2006), alguns dos canídeos já com diagnóstico anterior de DM estavam a ser submetidos a uma administração de insulina em concentrações inferiores a 0,5U/Kg ou numa frequência inadequada, o que pode predispor ao desenvolvimento da CAD. De facto, no Homem, a insulinoaterapia inadequada tem sido associada a um maior risco em indivíduos com diagnóstico prévio de DM (Dunger et al., 2004).

#### **4.2. Sinais clínicos e Exame físico**

Os sinais clínicos encontrados nos cães e gatos com CAD são semelhantes aos descritos nos vários estudos retrospectivos acerca desta temática, sendo a maioria, sinais inespecíficos e comuns à DM não complicada (Schermerhorn, 2005). Grande parte dos canídeos e felídeos apresentavam PU, PD e PP. Contudo, poucos foram os indivíduos com PF. Aliás, todos os felídeos manifestaram anorexia, o que é concordante com outros estudos realizados (Crenshaw & Peterson, 1996; Bruskiewicz et al., 1997).

Também a presença de letargia foi elevada e similar entre as duas espécies. Nos canídeos, este sinal foi mais frequentemente encontrado nos animais sem diagnóstico prévio de DM, devido ao papel da insulinoaterapia (Feldman & Nelson, 2004b).

As cataratas foram um dos sinais frequentemente encontrados em canídeos com DM e ausentes em felídeos, em concordância com Feldman e Nelson (2004a), Feldman & Nelson (2004c) e Petersen-Jones (2002).

A sintomatologia gastrointestinal foi observada em aproximadamente metade da amostra de ambas as espécies. É salientar que todos os felídeos apenas apresentavam vômito, sinal comumente encontrado na CAD (Crenshaw & Peterson, 1996). Nos canídeos, a presença de dor abdominal estava associada às alterações gastrointestinais e apenas um dos gatos manifestou dor à palpação abdominal. Esta pequena incidência nos felídeos e a não associação entre a dor abdominal e a sintomatologia gastrointestinal pode estar relacionada com a amostra pequena nesta espécie, a falta de registos na base de dados ou a própria sensibilidade dos gatos, comparativamente aos cães. De facto, a deteção da dor em gatos é considerada difícil, uma vez que o ocultar da dor é um dos seus mecanismos de proteção. A DM pode ser uma causa de dor crónica em gatos, principalmente na presença de neuropatia periférica, frequentemente encontrada na DM (Greco, 2009; Robertson & Lascelles, 2010). Como constatado nalguns indivíduos deste estudo, os gatos podem demonstrar desconforto



à manipulação dos membros e dígitos posteriores, posição plantígrada e apresentarem fraqueza ou ataxia (Feldman & Nelson, 2004c).

A desidratação é um sinal frequentemente encontrado em animais com CAD (Feldman & Nelson, 2004b), tendo sido observada tanto em cães como em gatos. No entanto, no presente estudo a incidência da desidratação foi menor nos cães. Isto pode estar relacionado com a ausência de registos médicos consistentes, com uma seleção inadvertida de casos clínicos menos graves nos cães, ou pelo facto de os gatos se apresentarem clinicamente numa fase da doença mais avançada, associado à sua subtil demonstração de dor, nem sempre reconhecida pelos donos.

Ao contrário de um dos felídeos que apresentava respiração de Kussmaul, não se encontraram registos de canídeos com este sinal, provavelmente pela sua omissão ou pela incorreção na sua designação, muitas vezes confundida com dispneia. Além disso, o facto da gravidade da acidose não ter sido tão acentuada nos canídeos, pode justificar a ausência deste sinal.

Tal como expectável, mais de metade da amostra felina apresentava-se hipotérmica; uma média de 36,77°C, valor que, por si só, revela a presença de uma hipotermia acentuada. A hipotermia pode ser secundária à vasodilatação periférica presente na CAD (Crenshaw & Peterson, 1996). Contrariamente, os canídeos estavam maioritariamente normotérmicos. Mais uma vez, a exacerbação dos sinais da descompensação da DM parece manifestar-se de uma forma mais acentuada nos felídeos, provavelmente devido ao não reconhecimento dos sinais pelos proprietários numa fase inicial da doença.

#### **4.3. Parâmetros laboratoriais**

A presença de amostras sanguíneas lipémicas pode ter condicionado, de certa forma, os resultados no hemograma e painel bioquímico de alguns gatos (Feldman & Nelson, 2004; Shaer, 2010; Boag, 2012; DiBartola, 2012). Outra avaliação dos parâmetros hematológicos e bioquímicos, durante e após o internamento, poderia ter sido benéfica para quantificar o número de indivíduos com desequilíbrios eletrolíticos e avaliar a sua evolução em todo o decurso da CAD.

A anemia foi observada em aproximadamente metade dos canídeos, caracterizando-se maioritariamente por ser normocítica e normocrómica. A causa de anemia foi identificada em todos os cães, correspondendo a perda de sangue nas fezes (melena), de origem parasitária e/ou provocada pela lesão dos tecidos, em consequência da diarreia persistente que pode acompanhar a CAD (Feldman & Nelson, 2004b). Ao contrário dos cães e do que seria expectável, nenhum gato apresentava diarreia, o que pode justificar a discrepância na presença de anemia entre as duas espécies. Além disso, nos ficheiros clínicos, todos os gatos tinham registo de terem efetuado desparasitação interna recentemente. Nos gatos, a frequência de anemia encontrada neste trabalho é distinta do relatado na literatura, onde, por

exemplo, num estudo retrospectivo, a anemia foi encontrada em 26% dos indivíduos (Bruskiewicz et al., 1997). A fragilidade da membrana eritrocitária provocada pela presença de corpos de Heinz nos gatos é responsável pela maior frequência de anemia nesta espécie (Christopher, 1995; Commazi, Spagnolo & Bonfanti, 2004). Regra geral, em animais de companhia com CAD não é comum encontrar uma correlação entre a anemia e a concentração sérica de fosfato (Hume et al., 2006).

Observou-se leucocitose em 39,13% dos canídeos e num gato com pneumonia. Os canídeos não submetidos a insulinoaterapia antes do episódio de CAD apresentaram uma maior tendência para desenvolverem leucocitose. O facto de alguns dos indivíduos terem sido sujeitos a antibioterapia, previamente à realização do hemograma, uma vez que alguns dos casos vinham referenciados de outros centros veterinários, pode ter subestimado o número de indivíduos encontrados com leucocitose. Um maior risco de infeção tem sido associado a indivíduos com DM, tanto em Medicina Humana, como em Medicina Veterinária. Múltiplos desequilíbrios do sistema imunitário têm sido apontados em diabéticos, nomeadamente a nível da imunidade humoral (por exemplo, a diminuição da produção de anticorpos), alteração na quimiotaxia e fagocitose, entre outros. No Homem, concluíram que todos os estadios do funcionamento dos polimorfonucleares neutrófilos estão alterados nestes indivíduos, o que pode aumentar o risco de complicações vasculares e de episódios infecciosos (Delamaire et al., 1997; Feldman & Nelson, 2004). No entanto, Hume e seus colaboradores (2006) constataram que a leucocitose presente em canídeos com CAD estava associada a um maior intervalo de tempo para realizar insulinoaterapia por via SC e que a sua presença estava maioritariamente correlacionada com o pH e a concentração de bicarbonato, não espelhando um episódio inflamatório/infeccioso. No presente estudo não foi possível avaliar esta correlação.

Enquanto que na amostra de canídeos a ALT se encontrava maioritariamente no intervalo normal de referência, nos gatos, em cerca de metade da amostra, este parâmetro hepático estava aumentado. De facto, a maior tendência dos felídeos para o desenvolvimento de lipidose hepática pode justificar esta casuística, dado que apresentam uma maior predisposição para acumulação de triglicéridos no fígado (Cullen, 2009). No estudo de Bruskiewicz e seus colaboradores (1997) a lipidose hepática e a insuficiência renal crónica foram mais prevalentes nos gatos com CAD que não sobreviveram. O aumento da atividade das enzimas hepáticas ALT e FAS, se ligeiro, pode resultar da lipidose hepática e, se muito pronunciado, podem revelar hepatopatia. Perante este último cenário, a presença concomitante de HAC nos canídeos deve ser considerada, aquando de valores superiores a 500UI/L, sinais ecográficos de adrenomegália e DU inferior a 1020 (Crenshaw & Peterson, 1996; Feldman & Nelson, 2004a). O valor médio de FAS foi elevado nos canídeos deste estudo, dado que alguns foram previamente submetidos à administração prolongada de

glucocorticóides, além da própria influência da DM e/ou HAC. Em gatos, a presença de HAC ocorre raramente (Feldman & Nelson, 2004c) e não foi observada neste estudo.

Dos dois canídeos cujo doseamento de bilirrubina total estava disponível, um deles apresentava-a ligeiramente aumentada (0,574 mg/dl). Este animal não apresentava anemia hemolítica e, neste contexto, a ligeira hiperbilirrubinúria parece estar mais relacionada com alterações hepáticas, devido à própria DM (Elliot, 2010). De facto, este animal apresentava alterações ecográficas compatíveis com DM e uma ligeira hepatopatia vacuolar, decorrente da lipidose hepática.

A ligeira hipoproteinémia que se observou num dos canídeos estava relacionada com perdas gastrointestinais. Já nos gatos, a tendência foi para hiperproteinémia, resultante do estado de desidratação; a hiperalbuminémia não foi observada em nenhum destes indivíduos. O aumento da ureia deve-se maioritariamente à azotémia pré-renal resultante da hipovolémia e desidratação presentes, à exceção de um dos gatos que tinha IRC.

O valor médio de glicémia encontrado na apresentação clínica foi consideravelmente elevado e muito semelhante entre espécies: 409,27 mg/dl nos canídeos e 447,89 mg/dl nos felídeos. A literatura refere valores ligeiramente superiores para os cães e menos cerca de 100mg/dl para os gatos (Feldman & Nelson, 2004).

Ainda que essencial para a avaliação dos desequilíbrios hidroeletrólíticos, o perfil de ionograma completo nem sempre foi realizado, devido a limitações monetárias. A depleção da maioria dos eletrólitos é frequentemente encontrada em animais com CAD, provocada pela presença de PU, PD vômito e diarreia, entre outros (Feldman & Nelson, 2004b). No entanto, Hume e os seus colaboradores (2006) constataram que esta alteração tinha uma maior influência na morbilidade do que na mortalidade. No presente estudo, os desequilíbrios eletrólíticos foram mais acentuados nos felídeos. A frequência de hipocaliémia foi maior nos gatos (FR=66,67%) do que nos cães (FR=21,74%). Nestes últimos, os indivíduos que já estavam a ser submetidos a insulinoaterapia não apresentaram concentrações tão baixas nem de potássio nem de sódio. Isto pode estar relacionado com o facto de estes animais não exibirem tantos desequilíbrios, perante o papel da insulina exógena (Boag, 2012). Contrariamente ao que seria expectável, apenas um dos gatos manifestou ventroflexão do pescoço, como resultado da hipocaliémia (1,3mEq/L). Mais uma vez, a ausência de registos clínicos pode ter influenciado a frequência deste sinal.

A hipofosfatémia é frequentemente encontrada em indivíduos com CAD, tendo-se constatado em 71,43% dos gatos; contrariamente ao esperado, apenas foi observada num dos canídeos do presente estudo (FR=16,67%). Foi detetada hiperfosfatémia num gato com IRC e em dois canídeos. A hiperfosfatémia pode ocorrer naturalmente em animais jovens (Schenck, 2010), não tendo sido valorizada no outro canídeo, cuja idade era de 2 meses.

Aproximadamente 54% e 30% dos cães apresentavam hiponatrémia e hipoclorémia, respetivamente, (mais frequentes nos indivíduos com vômito) tendo-se encontrado uma

correlação positiva forte entre estes dois íões. Em contraste, todos gatos apresentaram depleção destes íões. Foi apenas detetada uma correlação forte entre potássio e o sódio e (não significativa) com o cloro.

No presente estudo, apesar dos poucos registos existentes, não pareceu existir uma grande depleção do magnésio nos canídeos, visto apenas ter sido observada uma ligeira hipomagnesiémia num deles. Na verdade, a hipomagnesiémia na apresentação clínica de CAD parece ser mais evidente nos gatos e no Homem, do que nos cães (Fincham et al., 2004; Hume et al., 2006). Mais estudos serão necessários para perceber o mecanismo nos canídeos. Infelizmente, este parâmetro não foi avaliado em nenhum dos felídeos incluídos neste estudo.

Sendo as alterações na homeostasia do cálcio comuns na DM (Hess, Saunders, Van Winkle & Cynthia, 2000; Greco, 2009), também no presente estudo foi detetada hipocalcémia em alguns indivíduos.

A concentração média de  $\text{CO}_2$  total encontrava-se normal nos canídeos e abaixo do intervalo de referência nos felídeos, provavelmente devido à compensação respiratória. Face aos resultados do ionograma é justificável a presença de um *anion gap* elevado no caso dos felídeos (média de 23mmol/L) e não nos canídeos. A presença de sintomatologia digestiva por si só, como vômito e diarreia, também pode provocar desequilíbrios hidroeletrólíticos. Por este motivo, e por poderem ser afetados pela compensação respiratória, no Homem, o *anion gap*, o  $\text{HCO}_3^-$  e o pH são parâmetros inespecíficos da CAD (Sheik-Ali, 2008).

Outros sinais como anorexia e letargia contribuem para o mau estado geral de um animal com CAD. Perante este cenário e na tentativa de recuperação e prevenção de, por exemplo, lipidose hepática, recorreu-se à alimentação forçada em alguns indivíduos.

#### **4.4. Doenças concomitantes**

Fatores que possam precipitar a CAD, tais como a administração de glucocorticóides ou a presença de doenças concomitantes, têm sido reportados em cerca de 70% dos animais com CAD. A sua identificação e correção são essenciais para um prognóstico favorável (Hume et al., 2006). Em Medicina Humana, a presença de doenças concomitantes está relacionada com uma maior taxa de mortalidade (Efsthathiou et al., 2002).

No presente estudo cerca de 56,52% dos canídeos e 88,89% dos felídeos apresentavam doenças concomitantes. Adicionalmente, é de referir que muitas são identificadas na apresentação clínica do animal com CAD; neste contexto, foram diagnosticadas outras doenças concomitantes em 6 cães e 2 gatos.

A utilização de exames complementares imagiológicos em animais com DM auxilia o diagnóstico de algumas doenças concomitantes (Crenshaw & Peterson, 1996; Hess et al., 2000). No presente estudo, a maioria dos animais submetidos à realização destes exames apresentam alterações radiográficas e ecográficas. A realização das radiografias torácicas

demonstrou utilidade na identificação de pneumonia e asma, no caso dos gatos. No entanto, nos canídeos não foram constatadas alterações dignas de registo. Já a utilidade da radiografia abdominal torna-se mais importante aquando da posterior realização de um estudo ecográfico abdominal, tendo sido detetadas alterações de perda de contraste no terço anterior do abdómen e hepatomegália em mais de metade dos indivíduos submetidos a este exame. As alterações mais frequentemente encontradas na ecografia abdominal foram alterações hepáticas compatíveis com DM ou HAC e, nos gatos, sugestivas também de lipidose hepática. A presença de pancreatite foi comum na amostra em estudo, nomeadamente nos gatos. De facto, a DM tem sido considerada um fator de risco de desenvolvimento de pancreatite, o que salienta a importância da realização de uma ecografia abdominal (Hess, Kass, Shofer, Van Winkle & Washabau, 1999; Bolton, Cook & Steiner, 2010). Os meios de diagnóstico de pancreatite em felídeos assumem um papel ainda peculiar, na medida em que pode haver incoerência entre os resultados de vários exames complementares de diagnóstico. Assim, o estudo ecográfico associado à medição da cPL e fPL em cães e gatos, respetivamente, torna possível o diagnóstico provável de pancreatite (Forman, Shiroma, Armstrong, Robertson & Buch, 2009). Um diagnóstico definitivo só é atingido aquando da realização da biópsia pancreática (Simpson, 2003). Deste modo, a incidência de pancreatite neste estudo, nomeadamente nos gatos, pode ter sido subestimada.

Tal como referem Hume e seus colaboradores (2006), também no presente estudo não pareceu existir associação entre a mortalidade e a presença de pancreatite. Nesse estudo, os canídeos com pancreatite aguda permaneceram hospitalizados durante um período superior aos dos indivíduos sem esta doença concomitante, mas não encontraram correlação entre a presença de pancreatite e gravidade da acidose, aumento do *anion gap* e aumento da glicémia, como no Homem. Já no presente estudo, a concentração sérica de cloro e sódio encontrada foi inferior nos canídeos com pancreatite; sendo o vómito um sinal frequentemente encontrado em animais com pancreatite, a omissão pela parte dos proprietários ou a falta de registos clínicos pode ter subestimado esta associação. Assim, atribui-se esta depleção de sódio e de cloro ao vómito e à diarreia profusos que, associados ao aumento da diurese da própria DM, potencia estas mesmas perdas.

Também o HAC é comumente diagnosticado em canídeos com CAD, tendo-se verificado quatro canídeos com esta doença concomitante no presente estudo. Face às similaridades encontradas na sintomatologia e às alterações clínicas presentes entre a DM e o HAC, muitas vezes, estas atribuem-se unicamente à presença da DM. Perante indivíduos com CAD não é aconselhada a realização imediata de exames complementares para despistar HAC (Hess et al., 2000). Embora não constatado na nosso trabalho, aparentemente os cães com HAC concomitante apresentam uma menor tendência para terem alta hospitalar e uma maior predisposição para serem submetidos a eutanásia (Hume et al., 2006). Na nossa amostra, a temperatura retal foi mais elevada nos canídeos com HAC, não obstante a eventual presença

de outras infeções, o que pode revelar uma maior gravidade da descompensação.

Além disso, a amostra de canídeos incluiu ainda três fêmeas com diagnóstico de piómetra. A insulinoresistência secundária ao diestro deve ser sempre tida em conta em cadelas que sejam sujeitas à administração de progesterona exógena, que aparentemente são mais suscetíveis a piómetra. As cadelas com DM transitória secundária ao diestro têm uma maior tendência para desenvolver DM insulino dependente, durante o estro seguinte. Uma vez que a estabilização da DM, sob a influência de hiperestrogenismo constitui um grande desafio (Ihle, 1991; Feldman & Nelson, 2004), estas cadelas foram submetidas a OVH.

Um dos gatos tinha diagnóstico anterior de hipertiroidismo. Esta endocrinopatia tem sido descrita como uma doença comumente encontrada em gatos com DM, principalmente em idosos, por provocar insulinoresistência (Crenshaw & Peterson, 1996; Roomp & Rand, 2013). Crenshaw e Peterson (1996) verificaram que a concentração sérica de tiroxina total ( $T_4$ ) em 21 gatos com CAD era significativamente inferior às dos gatos com DM (média de 6nmol/l e 19nmol/l, respetivamente).

Não obstante a diurese osmótica, a DU dos cães e gatos deste estudo foi hiperesternúrica, como resultado da glicosúria marcada. A presença de proteinúria nos gatos pode revelar a incidência de infeção urinária, lesão glomerular ou possivelmente estar associada a hipertensão (Struble, Feldman, Nelson & Kass, 1998; Fleeman & Rand, 2005). No entanto, a avaliação da função renal deve ter em conta os valores de ureia, creatinina e o rácio proteína:creatinina urinária. Assim, a importância da proteinúria não deve ser valorizada sem estes parâmetros (Crenshaw & Peterson, 1996).

Infelizmente, por questões monetárias, não foi possível realizar uma urocultura a todos os indivíduos com leucocitúria, pelo que a ITU poderá ser mais comum do que o descrito neste estudo. Na verdade, a ITU continua a ser uma das doenças concomitantes mais documentadas na CAD tanto no Homem como em Medicina Veterinária, devido às alterações na função dos leucócitos, como referido anteriormente. Estas alterações incluem diminuição da ação nos mecanismos de fagocitose, quimiotaxia ou adesão, assim como da atuação dos neutrófilos (Bagdade, Root & Bulger, 1974; Latimer & Mahaffey, 1984). Assim, a realização de uma urocultura continua a ter um papel relevante, para uma melhor otimização do tratamento da CAD (Hess et al., 2000).

Além disso, também foram observadas alterações dermatológicas e/ou otites crónicas em vários indivíduos deste estudo. De facto, estas alterações são descritas como comuns na DM (Feldman & Nelson, 2004a). No entanto, Peikes, Morris e Hess (2001) sugerem que associada à DM também exista uma predisposição alérgica, administração prévia de glucocorticóides ou outra endocrinopatia concomitante. Na sequência do que foi referido, também a diminuição da função dos neutrófilos pode ter um papel relevante na contribuição para o desenvolvimento de dermatites e otites (Hess et al., 2000).

#### 4.5. Tratamento

O período médio de internamento foi semelhante entre as duas espécies e coerente com estudos anteriormente realizados (Bruskiewicz, 1997; Hume et al., 2006). Por um lado, o efeito da administração exógena de insulina nos indivíduos com diagnóstico anterior de DM parece ter diminuído as complicações da CAD e, portanto, diminuído o período de hospitalização; por outro lado, os indivíduos com leucocitose mais marcada, foram submetidos a um período de internamento maior. Isto pode estar relacionado tanto com a presença de doenças concomitantes como ser um reflexo da gravidade da CAD (Flood e Chiang, 2001). Perante a depleção de eletrólitos é justificável um maior período de internamento nos gatos com hipocaliémia.

Tal como descrito na literatura, tanto nos canídeos como nos felídeos, o fluído de eleição para iniciar a fluidoterapia foi o NaCl a 0,9%. A administração de soluções hipotónicas é desaconselhada, dado que promovem uma rápida expansão do volume intravascular em animais com desidratação e choque hipovolémico (Panciera, 2012).

Aquando de glicémia próxima de 250mg/dl, foi adicionada dextrose, de modo a prevenir a hipoglicémia, permitir a administração contínua de insulina e restabelecer a perfusão a nível dos tecidos periféricos (Macintire, 1993).

A via preferencial para iniciar a insulinoaterapia foi a IM com baixas doses de insulina regular, protocolo recomendado pela maioria dos autores (Feldman & Nelson, 2004b; Claus et al., 2010; Panciera, 2012). Ao contrário do que se verifica no Homem, em animais desidratados, a eficácia da administração SC é duvidosa e, portanto, desaconselhada numa fase inicial da insulinoaterapia. A administração de doses elevadas de insulina regular pode levar a descidas acentuadas da glicémia, à exacerbação da hipocaliémia e a variações rápidas de osmolalidade plasmática (Greco, 2009).

Face à depleção de eletrólitos, as necessidades de suplementação foram semelhantes entre as duas espécies, tanto relativamente ao potássio como ao fósforo. No entanto, esta suplementação, não obstante o seu efeito benéfico, nem sempre foi realizada por questões monetárias.

Como referido anteriormente, a insulinoaterapia não deve ser iniciada de imediato, tendo o seu atraso efeitos benéficos, nomeadamente na prevenção da hipocaliémia. Além disso, a diminuição da glicémia, antes de revertida a hipovolémia, pode resultar numa maior perda de fluídos, potenciando a hipotensão (Waldhausl et al., 1979). Mais uma vez, perante a maior depleção hidroeletrólítica observada nos gatos, a média de atraso na insulinoaterapia nesta espécie foi superior em aproximadamente uma hora. Independentemente dos desequilíbrios presentes, a cetonúria desaparecer em cerca de 2 dias após a apresentação clínica, o que está em concordância com o outro estudo retrospectivo (Bruskiewicz et al., 1997). Assim, este facto revela que parte da morbilidade se deve também às complicações inerentes ao tratamento da CAD e não só aos desequilíbrios observados inicialmente.

#### **4.6. Prognóstico**

A taxa de mortalidade dos canídeos rondou os 30%, enquanto que nos felídeos correspondeu a mais de metade da amostra (55%). De facto, ao longo deste estudo observou-se uma maior propensão para a gravidade dos sinais nos felídeos. Adicionalmente, nos gatos, constatou-se uma taxa de mortalidade mais pronunciada na fase inicial do tratamento. Mais uma vez, a leucocitose pareceu ser um bom indicador da gravidade e do próprio prognóstico da CAD.

Infelizmente não foi possível acompanhar por um longo período de tempo os animais com alta hospitalar. Assim, na casuística observada, verificou-se recidiva de CAD em três canídeos. Um mau controlo da DM, por falta de realização de curvas de glicémia, as dificuldades económicas que cada vez mais impossibilitam as reavaliações clínicas e o não reconhecimento dos sinais por parte dos proprietários, podem estar na origem destas recidivas. No entanto, a motivação dos donos é essencial para o tratamento, pelo que a referência da possibilidade remissão e a hipótese recente de um tratamento curativo devem ser enfatizadas (Callejas et al., 2013; Marshall et al., 2013).

Perante estes dados apresentam-se em anexo uma proposta de diagnóstico e de monitorização da CAD (Anexo 3).

#### **4.7. Limitações do estudo**

O presente estudo engloba algumas limitações, na medida em que sendo de natureza retrospectiva, há alguns factos a considerar na sua interpretação. A amostra de canídeos e, sobretudo, de felídeos foi reduzida e heterogénea, pelo que a significância dos resultados obtidos deve ser analisada com alguma prudência. O facto de a amostra ser heterogénea, nomeadamente no que se refere à idade e presença de doenças concomitantes, pode de certa forma ter influenciado a sobrevivência de alguns indivíduos incluídos neste estudo. Além disso, os animais foram sujeitos à abordagem de clínicos diferentes e sem um protocolo de diagnóstico e tratamento sistemático. Por esta mesma razão, e por não ser prática comum por razões monetárias a elaboração de um painel de exames complementares exaustivo em animais com DM controlada, não foi possível obter um grupo controlo de forma a comparar resultados entre a DM não complicada e a CAD. A dificuldade na recolha de alguns dados dos casos clínicos, nomeadamente a ausência das curvas de glicémia efetuadas durante o internamento em registo informático, pode também ter limitado de certa forma este estudo. Outra limitação foi o estabelecimento dos critérios para definir a CAD. Apesar da CAD ser normalmente definida como a tríade hiperglicémia, acidose metabólica e cetonémia, a importância da contabilização de outros parâmetros também é requerida em Medicina Veterinária (MacIntire, 1995). Os próprios glucómetros portáteis podem muitas vezes sobrestimar a glicémia (Tang, Lee, Louie & Kost, 2000), pelo que as medições deveriam ter sido sempre efetuadas com o mesmo aparelho, o que, muitas vezes, não aconteceu. A



presença de corpos cetónicos foi diagnosticada através da avaliação da urina em tiras de urina, o que poderá levar a erros de carácter subjetivo e objetivo, como já referido; assim, pode ter-se subestimado ou sobrevalorizado a cetonúria. Por último, é ainda de considerar que, devido ao difícil acesso ao sangue arterial em Medicina Veterinária, as recolhas de amostras sanguíneas são de sangue venoso, não tendo sido possível avaliar corretamente o equilíbrio ácido-base.

## **5. Perspetivas futuras**

Um estudo prospetivo desta temática, com uma amostra de indivíduos mais extensa e com a elaboração de um protocolo da abordagem clínica, poderia facilitar a sua interpretação e permitir uma melhor comparação entre as duas espécies. Adicionalmente, poder-se-iam avaliar a condição corporal, o colesterol e os triglicéridos destes indivíduos. Se possível, seria também vantajoso proceder à necrópsia dos animais mortos na decorrência de CAD, de forma a confirmar a presença de algumas doenças concomitantes.

Por outro lado, seria interessante a realização de um estudo prospetivo recorrendo à utilização de insulina de ação rápida (lispro e aspart) por via SC numa amostra heterogénea de cães e gatos (em condições semelhantes às propostas no presente estudo) para comparar o benefício dos mesmos. Além disso, recentemente também a glargina pareceu ter eficácia em gatos com CAD (Marshall, Rand, Gunew & Menrath, 2010; Marshall et al., 2013), pelo que o seu enquadramento nesse mesmo estudo seria vantajoso.

## **6. Conclusão**

Apesar dos avanços verificados nas técnicas de diagnóstico e de tratamento dos últimos anos, a CAD continua a ser uma das emergências endócrinas mais frequentes e que mais preocupa o médico veterinário.

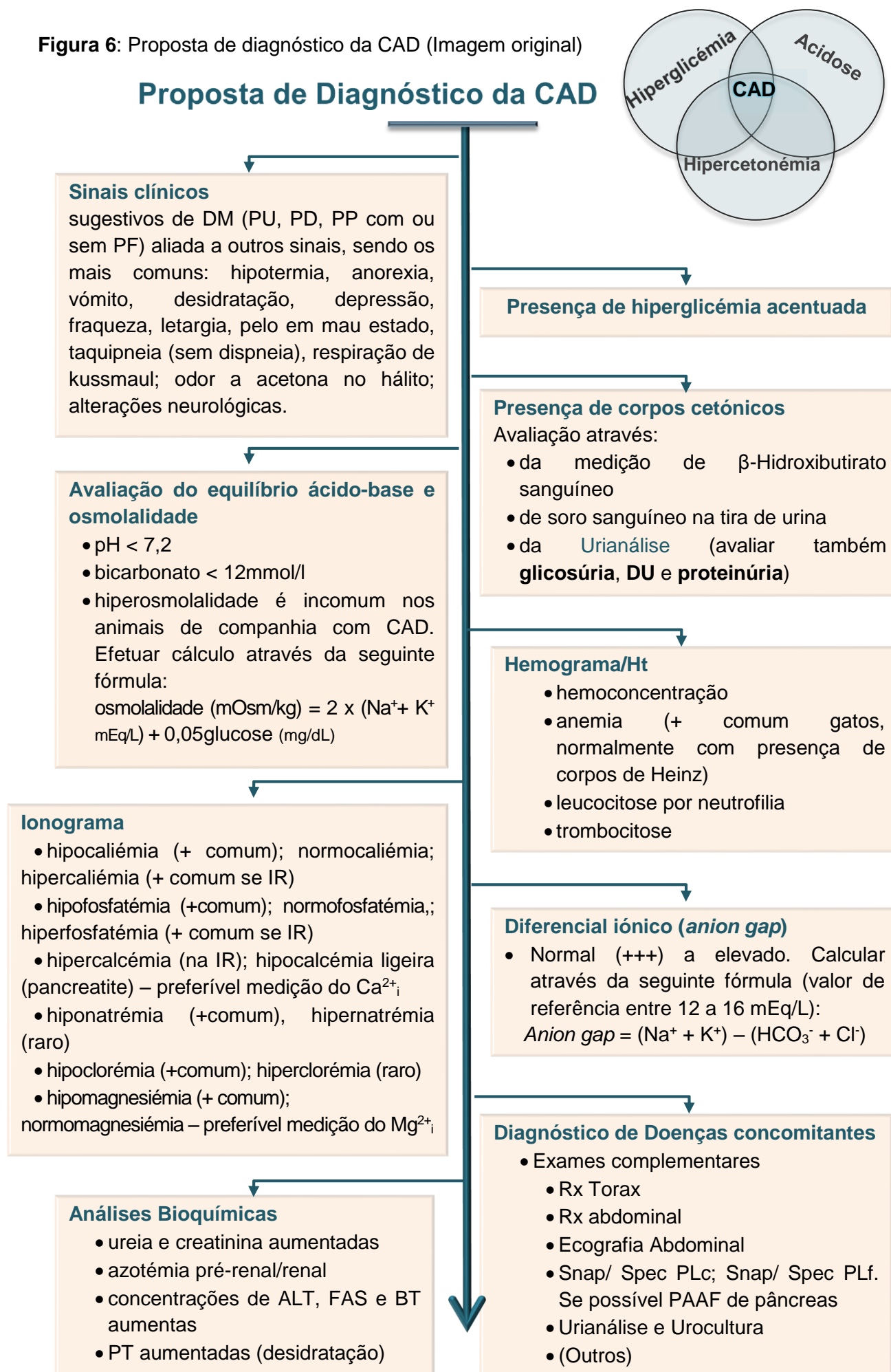
A realização deste estudo retrospectivo permitiu, assim, atualizar os dados clínicos existentes relativamente à incidência, apresentação clínica e prognóstico desta complicação. A maioria dos resultados obtidos estão de acordo com a literatura. No entanto, até ao momento, ainda não tinha sido realizado nenhum estudo comparativo entre cães e gatos com CAD. Neste contexto, aquando da apresentação clínica de CAD, os gatos encontram-se aparentemente numa fase mais avançada da doença do que os cães e, portanto, com maiores repercussões sistémicas. Os cães que estavam a ser submetidos a insulinoaterapia previamente ao diagnóstico de CAD não manifestaram alterações clínicas e sistémicas tão pronunciadas. Contudo, a maioria dos animais, incluindo os cães e os gatos, ainda não tinha sido diagnosticada com DM. Embora condicionada pela pequena dimensão da amostra, é de salientar a influência das doenças concomitantes no agravamento da CAD.

A CAD continua a ser uma doença com uma taxa de mortalidade significativa nos animais de companhia, o que sugere que novas estratégias de abordagem devam ser reforçadas. Assim, este estudo reafirmou a importância de um diagnóstico precoce e de um tratamento adequado. A orientação e informação dos proprietários dos animais de companhia com ou sem DM torna-se relevante, na medida em que estes necessitam de reconhecer os sinais da doença. Um tratamento bem sucedido só pode ser alcançado com um proprietário motivado e uma equipa dedicada.

Portanto, no sentido de minimizar as elevadas taxas de mortalidade que acompanham a CAD, seguidamente apresenta-se uma proposta de diagnóstico (Figura 6), de monitorização e de tratamento (Figura 7).



**Figura 6:** Proposta de diagnóstico da CAD (Imagem original)



**Figura 7:** Proposta de monitorização e tratamento da CAD (Imagem original)

## Proposta de Monitorização e Tratamento da CAD

### Pilares do tratamento:

- Reposição da volémia e correção da desidratação
- Correção dos desequilíbrios eletrolíticos e ácido-base
- Corrigir a hiperglicémia e diminuir cetogénese
- Controlo das doenças concomitantes

**Monitorizações:** Estado de consciência; cor das mucosas; TRC; Pulso; Hidratação; ACP; T<sup>a</sup>; Débito urinário; pressão arterial; apetência. Reavaliar glicémia, corpos cetónicos e Hemograma

### Fluidoterapia

- Objetivo: repor a volémia, reduzir a secreção das hormonas diabetogénicas e facilitar o aporte de insulina aos tecidos
- Fluido de eleição NaCl a 0,9%
- o cálculo deve incluir:
  - necessidades de manutenção (aproximadamente 50mL/kg/dia),
  - desidratação (entre 50-100ml/kg/dia).
    - Défice de desidratação (mL)= desidratação (%) x peso (kg) x 1000
  - perdas adicionais (vómito e diarreia) (aproximadamente 25ml/kg/dia)
- 50% da reposição de fluídos deve ser feita entre as primeiras 4-6h.
- Maior atenção na presença de IC, oligúria/anúria por IR

### Insulinoterapia

- Começar após ≈ 2h de fluidoterapia e só após [K<sup>+</sup>] estar normalizada;
- Objetivo inicial: manter a glicémia entre os 200 e 250mg/dl nas 1<sup>as</sup> 6-10h
- Não baixar glicémia mais do que 50 a 75mg/dl/h; sempre que se aproxima dos 250mg/dl, deve ser adicionada dextrose
- Monitorização q1h
- **Protocolo insulina regular em CRI:** adicionar 2,2U/kg (cães) e 1,1U/kg (gatos) a 250ml de NaCl a 0,9% (descartar 50ml desta solução pelo sistema de soro). Acoplar sistema a uma bomba ou seringa infusora. Taxa de administração varia consoante glicémia:

Glicémia (mg/dL)	Composição dos fluídos	Taxa (ml/h)
>250	NaCl a 0,9%	10
200-250	NaCl a 0,45% + dextrose a 2,5%	7
150-200	NaCl a 0,45% + dextrose a 2,5%	5
100-150	NaCl a 0,45% + dextrose a 5%	5
<100	NaCl a 0,45% + dextrose a 5%	Parar insulinoterapia e iniciar via IM q4-6h/SC q6-8h

- **Protocolo insulina regular IM** (Diluição 1:10)

Glicémia (mg/dL)	Dose a administrar
>250	dose inicial 0,2UI/Kg IM, seguida de 0,1UI/Kg IM q1-2h.
<250	0,1UI/Kg IM q4-6h IM ou, se hidratação normal, q6-8h SC

**ATENÇÃO:** Se hipocaliémia, dose reduzida cerca de 25 a 50%, nas primeiras 2 a 3 administrações.

**Figura 7:** Proposta de monitorização e tratamento da CAD (Imagem original) (continuação).

### Potássio (K<sup>+</sup>)

- Monitorização às 0, 4 e 8-12h.
- Hipo (+++), normo ou hipernatrémia
- Atenção - diminuição de [K<sup>+</sup>] acentuada após início da insulinoterapia; só efetuar suplementação após débito urinário restabelecido!
- Se [K<sup>+</sup>] desconhecida, adicionar 30-40mEq/l de K<sup>+</sup> aos fluidos
- Suplementação não deve exceder os 0,5mEq/Kg/h
- Monitorização pode ser feita pelo ECG, enquanto se aguarda pelos resultados

Concentração sérica de potássio (mEq/l)	mEq de KCl a adicionar a 1L de fluidos	Taxa de infusão máxima de fluidos (ml/kg/h)
3,5-5,0	20	25
3,0-3,5	30	18
2,5-3,0	40	12
2,0-2,5	60	8
<2,0	80	6

### Magnésio (Mg<sup>2+</sup>)

- Monitorização às 12h e às 24h
- Hipomagnesiémia (+++ em gatos)
- Normalmente não necessita de suplementação
- Suplementação apenas na presença de sinais de hipomagnesiémia ou na hipocaliémia refratária
- Taxa de 0,75-1 mEq/kg/dia CRI em solução isenta de cálcio e NaHCO<sub>3</sub>

### Bicarbonato (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

- Monitorizar às 0 e às 6h
- Suplementação controversa: apenas quando pH<7,1 ou [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] ≤ 11mEq/L, ou CO<sub>2</sub> total venoso < 12mEq/L
- Bicarbonato (mEq) = peso (Kg) x 0,4 x (12-[HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>]) x 0,5. Nas primeiras 2-4horas deve ser administrada entre 25-50% desta dose; dose total administrada em 6h.
- Caso [HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>] desconhecida, calcular: Bicarbonato (mEq) = peso (kg) x 2

### Fosfato (PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>)

- Monitorizar às 0 e a cada 6h. Se suplementação monitorizar também cálcio a cada 8-12h.
- Hipofosfatémia (+++ após 2 dias de tratamento)
- Suplementação apenas indicada:
  - presença de sinais clínicos e hemólise ou
  - se antes do tratamento a [PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>] < 1,5mg/dl ou,
  - se <1,0 mg/dl (cão) ou 1,5mg/dl (gato), em qualquer fase do tratamento.
- Interromper suplementação quando a [PO<sub>4</sub><sup>2-</sup>] próxima de 2,5mg/dL ou na presença de hipocalcémia ou hipercaliémia

### Sódio (Na<sup>+</sup>)

- Monitorizar às 0 e 6-8h
- Hipo (+++), normo ou hipernatrémia
- NaCl 0,9% é o fluido de eleição
- se entre 140 a 155mEq/L – alterar para LR
- se > 155mEq/L - NaCl a 0,45% ou mistura de 50:50 de uma solução salina a 0,9% e dextrose a 5%

### RESUMO DA MONITORIZAÇÃO

Horas lão	0	4	6	8	12	24
K <sup>+</sup>						
Na <sup>+</sup>						
PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>						
Mg <sup>2+</sup>						
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>						

**Figura 7:** Proposta de monitorização e tratamento da CAD (Imagem original) (continuação)

**Proprietário:** \_\_\_\_\_ **Animal: C / G** Nome \_\_\_\_\_ Raça \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_ Sexo \_\_\_\_\_  
**Jaula nº:** \_\_\_\_\_ **DATA:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Parâmetro		Hora
	Estado de consciência	
	Mucosas/TRC	
	Pulso	
	Hidratação	
	Pressão Arterial	
	Temperatura	
	FC/FR	
	Débito Urinário	
	Vômito/diarreia	
	Alimentação	
<b>Controlo glicémico</b>	Corpos cetónicos	
	Glicémia	
<b>Insulinoterapia</b>	Protocolo /via	
	UI (UI/kg)	
<b>Fluidoterapia</b>	Fluído	
	Taxa de administração	
<b>Alterações eletrolíticas e ácido-base</b>	Na <sup>+</sup>	
	K <sup>+</sup>	
	Cl <sup>-</sup>	
	PO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>	
	Mg <sup>2+</sup>	
	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	
	Anion gap	
	Osmolalidade	
	pH	
<b>Hemograma</b>	Ht	
<b>Suplementação</b>		
<b>Outros</b>		

## BIBLIOGRAFIA

---

- Abdulrahman, G. O., Amphlett, B. & Okosieme, O. E. (2013). Trends in hospital admissions with diabetic ketoacidosis in Wales. *Diabetes Res Clin Pract*, 100(1), 1999–2010
- Adrogué, H. J., Wilson, H., Boyd, A. E., Suki, W. N. & Eknoyan, G. (1982). Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*, 307(26), 1603-10
- American Diabetes Association [ADA]. (2001). Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 24(1), 154-161
- Appleton, D. J., Rand, J. S. & Sunvold, G. D. (2001). Insulin sensitivity decreases with obesity, and lean cats with low insulin sensitivity are at greatest risk of glucose intolerance with weight gain. *J Feline Med Surg*, 3(4), 211–228
- Armenise, A., Pastorelli, G., Palmisano, A., Sontas, H. B. & Romagnoli, S. (2011). Gestational diabetes mellitus with diabetic ketoacidosis in a yorkshire terrier bitch. *J Am Anim Hosp Assoc*, 47(4), 285–289
- Aroch, I., Shechter-Polak, M. & Segev, G. (2012). A retrospective study of serum  $\beta$ -hydroxybutyric acid in 215 ill cats: clinical signs, laboratory findings and diagnosis. *Vet J*, 191(2), 240-245
- Bagdade, J. D., Root, R. K. & Bulger, R. J. (1974). Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*, 23(1), 9–15
- Bailliff, N. L., Nelson, R.W., Feldman, E. C., Westropp, J. L., Ling, G. V., Jang, S. S. & Kass, P. H. (2006). Frequency and risk factors for urinary tract infection in cats with diabetes mellitus. *J Vet Intern Med*, 20(4), 850–855
- Bateman, S. (2012). Disorders of Magnesium: Magnesium Deficit and Excess. In: S. P., DiBartola (Ed.), *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. (4th ed). (pp. 212-229). Missouri: Saunders Elsevier
- Bloom, C. A. & Rand, J. S. (2013). Diabetes and the kidney in human and veterinary medicine. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 43(2), 351-365
- Boag, A. K (2012). Ketoacidosis. In: C.T., Mooney & M. E., Peterson, (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology* (4th ed). (pp. 251-258). Gloucester: BSAVA
- Bolton, T., Cook, A. & Steiner, J. (2010). Prevalence and prognostic impact of acute pancreatitis in dogs with diabetic ketoacidosis [abstract] [versão electrónica]. In *Proceedings of the 20<sup>th</sup> ECVIM-CA Congress*, Toulouse, France, 9-11 Sept. Acedido em Oct 1, 2012 em: <http://www.vin.com/doc/?id=4592155>
- Boysen, S. R. (2008). Fluid and electrolyte therapy in endocrine disorders: diabetes mellitus and hypoadrenocorticism. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 38(3), 699-717
- Bruskiewicz, K. A., Nelson, R. W., Feldman, E. C., Griffey, S. M. (1997). Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980–1995). *J Am Vet Med Assoc*, 211(2), 188–92
- Buse, J. B.; Polonsky, K. S., Burant, C. F. (2011). Acute Diabetic Emergencies: Diabetic Ketoacidosis. In: S., Melmed, K. S., Polonsky, P. R., Larsen & H. M., Kronenberg (Eds.), *Williams Textbook of Endocrinology* (12th ed). (pp. 1453-1461). Philadelphia: Elsevier Saunders.



- Callejas, D., Mann, C. J., Ayuso, E., Lage, R., Grifoll, I., Roca, C., Andaluz, A., Ruiz-de Gopegui, R., Montané, J., Muñoz, S., Ferre, T., Haurigot, V., Zhou, S., Ruberte, J., Mingozi, F., High, K. A., Garcia, F., Bosch, F. (2013). Treatment of diabetes and long-term survival after insulin and glucokinase gene therapy. *Diabetes*, 62(5), 1718-1729
- Campos, L. S. (2005). Formação de corpos cetónicos (cetogénese). In: L. S., Campos (Ed.), *Entender a Bioquímica* (4ªed). (pp. 364). Lisboa: Escolar Editora.
- Caney, S. M. (2013). Pancreatitis and diabetes in cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 43(2), 303-317
- Catchpole, B., Ristic, J. M., Fleeman, L. M. & Davison, L. J. (2005). Canine diabetes mellitus: can old dogs teach us new tricks? *Diabetologia*, 48(10), 1948–1956
- Chastain, C. B. & Nichols, R. (1981). Low-dose intramuscular insulin therapy for diabetic ketoacidosis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 178(6), 561-4
- Chiasson, J. L., Aris-Jilwan, N., Bélanger R., Bertrand, S., Beauregard, H., Ékoé, J. M., Fournier, H. & Havrankova, J. (2003). Diagnosis and treatment of diabetes ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ*, 168(7), 859-866
- Chih-Ching, L., Kai-Ren, C., Hua-Fen, C., Hsiu-Li, H., Ming-Chung, K. & Chung-Yi, L. (2010). Trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in diabetic patients in taiwan: analysis of national claims data, 1997–2005. *J Formos Med Assoc*, 109(10), 725–734
- Christopher, M. M., Broussard, J. D. & Peterson, M. E. (1995). Heinzbody formation associated with ketoacidosis in diabetic cats. *J Vet Intern Med*, 9(1), 24-31
- Claus, M. A., Silverstein, D. C., Shofer, F. S. & Mellema, M. S. (2010). Comparison of regular insulin infusion doses in critically ill diabetic cats: 29 cases (1999-2007). *J Vet Emerg Crit Care San Antonio*, 20(5), 509-17
- Commazi, S., Spagnolo, V. & Bonfanti, U. (2004). Erythrocyte changes in canine diabetes mellitus: in vitro effects of hyperglycaemia and ketoacidosis. *Comp Clin Path*, 12, 199-205
- Connally, H. E. (2002). Critical care monitoring considerations for the diabetic patient. *Clin Tech Small Amin Pract*, 17(2), 73-78
- Crenshaw, K. L. & Peterson, M. E. (1996). Pretreatment clinical and laboratory evaluation of cats with diabetes mellitus: 104 cases (1992-1994). *J Am Vet Med Assoc*, 209(5), 943-949
- Csako G. (1987). False-positive urinalysis results with acidified urine. *Clin Chem*, 33(12), 2321-3
- Cullen, J. (2009). Summary of the world small animal veterinary association standardization committee guide to classification of liver disease in dogs and cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 39(3), 395-418
- Cunningham, J. G. (2009). Glucagon. In: J. G., Cunningham (Ed.) *Fisiología Veterinaria*. (4ª ed). (pp. 455-457). Barcelona: Elsevier Koogan.
- Davison, L. J., Slater, L. A., Herrtage, M. E., Church, D. B., Judge, S., Ristic, J. M. & Catchpole, B. (2003). Evaluation of a continuous glucose monitoring system in diabetic dogs. *J Small Anim Pract*, 44(10), 435-442
- Delamaire, M., Maugendre, D., Moreno, M., Le Goff, M. C., Allannic, H. & Genetet, B. (1997). Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med*, 14(1), 29-34

- Dhupa, N. & Proulx, J. (1998). Hypocalcemia and hypomagnesemia. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 28(3), 587-608
- Di Tommaso, M., Aste, G., Rocconi, F., Guglielmini, C. & Boari, A. (2009). Evaluation of a portable meter to measure ketonemia and comparison with ketonuria for the diagnosis of canine diabetic ketoacidosis. *J Vet Intern Med*, 23(3), 466–471
- DiBartola, S. P. (2012). Disorders of Sodium and Water: Hyponatremia and Hyponatremia. In: S. P., DiBartola (Ed.), *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. (4<sup>th</sup>ed). (pp. 45-79). Missouri: Saunders Elsevier
- DiBartola, S. P. & Morais, H. A. (2012). Disorders of Potassium: Hypokalemia and Hyperkalemia. In: S. P., DiBartola (Ed.), *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. (4<sup>th</sup>ed). (pp. 92-119). Missouri: Saunders Elsevier
- DiBartola, S. P., Willard, M. D. (2012). Disorders of Phosphorus: Hypophosphatemia and Hyperphosphatemia. In: S. P., DiBartola (Ed.), *Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice*. (4<sup>th</sup>ed). (pp. 195-211). Missouri: Saunders Elsevier
- Dossin, O. (2011). Laboratory tests for diagnosis of gastrointestinal and pancreatic diseases. *Top Companion Anim Med*, 26(2), 86-97.
- Duarte, R., Simões, D. M., Franchini, M. L., Marquezi, M. L., Ikesaki, J. H. & Kogik, M. M. (2002). Accuracy of serum b-hydroxybutyrate measurements for the diagnosis of diabetic ketoacidosis in 116 Dogs. *J Vet Intern Med*, 16(4), 411–417
- Dunger, D. B., Sperling, M. A., Acerini, C. L., Bohn, D. J., Daneman, D., Danne, T. P., Glaser, N. S., Hanas, R., Hintz, R. L., Levitsky, L. L., Savage, M. O., Tasker, R. C. & Wolfsdorf, J. I. (2004). ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child*, 89(2), 188–194
- Durocher, L. L., Hinchcliff, K. W., DiBartola, S. P. & Johnson, S. E. (2008). Acid-base and hormonal abnormalities in dogs with naturally occurring diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc*, 232(9), 1310–1320
- Efstathiou, S. P., Tsiakou, A. G., Tsioulos, D. I., Zacharos, J. D., Mitromaras, A. G., Mastorantonakis, S. E., Panagiotou, T. N. & Mountokalakis, T. D. (2002) A mortality prediction model in diabetic ketoacidosis. *Clin Endocrinol*, 57(5), 595–601
- Elliot, J. (2010). Jaundice. In: S. J., Ettinger & E. C., Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed). (pp. 287-289). Missouri: Saunders Elsevier
- Engelking, L. R. (2011). Ketone Body Formation and Utilization. In: L. R., Engelking (Ed.), *Textbook of Veterinary Physiological Chemistry*. (2nd ed). (pp 399-404). Oxford: Elsevier
- English, P. & Williams, G. (2004). Hyperglycaemic crises and lactic acidosis in diabetes mellitus. *Postgrad Med J*. 80(943), 253–261
- Evans, E. W. & Duncan, J. R. (2003). Proteins, lipids and carbohydrates. In: K. S., Latimer, E. A., Mahaffey & K. W., Prasse (Eds.), *Veterinary laboratory medicine clinical pathology*. (4th ed). (pp. 162-192). Iowa: Blackwell Publishing
- Fall, T., Kreuger, S. J., Juberget, A., Bergström, A. & Hedhammar, A. (2008). Gestational diabetes mellitus in 13 dogs. *J Vet Intern Med*, 22(6), 1296-300
- Feldhahn, J. R., Rand, J. S. & Martin, G. (1999). Insulin sensitivity in normal and diabetic cats. *J Feline Med Surg*, 1(2), 107-115

- Feldman, B. F. & Rosenberg, D. P. (1981). Clinical use of anion and osmolal gaps in veterinary medicine. *J Am Vet Med Assoc*, 178(4), 396-8
- Feldman, E. & Nelson, R. (2004a). Canine Diabetes Mellitus. In: E., Feldman & Nelson, R. (Eds.), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (3rd ed). (pp. 486-538). Missouri: Saunders
- Feldman, E. & Nelson, R. (2004b). Diabetic Ketoacidosis. In E., Feldman & Nelson, R (Eds.), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction* (3rd ed). (pp. 580-615). Missouri: Saunders
- Feldman, E. & Nelson, R. (2004c). Feline Diabetes Mellitus. In: E., Feldman & Nelson, R (Eds.), *Canine and Feline Endocrinology and Reproduction*. (3rd ed). (pp. 539-579). Missouri: Saunders
- Fincham, S. C., Drobatz, K. J., Gillespie, T. N. & Hess, R. (2004). Evaluation of plasma-ionized magnesium concentration in 122 dogs with diabetes mellitus: a retrospective study. *J Vet Intern Med*, 18(5), 612-617
- Fleckman, A. M. (1993). Diabetic ketoacidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 22(2), 181-207
- Flood, R. G. & Chiang, V. W. (2001). Rate and prediction of infection in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med*, 19 (4), 270-273
- Foreback, C. C. (1997). Beta-hydroxybutyrate and acetoacetate levels. *Am J Clin Pathol*, 108(5), 602–604
- Forman, M. A., Shiroma, J., Armstrong, P. J., Robertson, J. E. & Buch, J. (2009). Evaluation of feline pancreas-specific lipase (spec fPL) for the diagnosis of feline pancreatitis [Abstract]. *J Vet Intern Med*, 23(3), 733–734
- Forman, M. A., Marks, S. L., De Cock, H. E., Hergesell, E. J., Wisner, E. R., Baker, T. W., Kass, P. H., Steiner, J. M. & Williams, D. A. (2004). Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *J Vet Intern Med*, 18(6), 807–815
- Forrester, S. D. & Moreland, K. J. (1989). Hypophosphatemia: causes and clinical consequences. *J Vet Intern Med*, 3(3), 149-59
- Garvey, M. S. (1989). Fluid and electrolyte balance in critical patients. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 19(6), 1021-1057
- Gerhardt, A., Steiner, J. M., Williams, D. A., Kramer, S., Fuchs, C., Janthur, M., Hewicker-Trautwein, M. & Nolte, I. (2001). Comparison of the sensitivity of different diagnostic tests for pancreatitis in cats. *J vet Intern Med*, 15(4), 329–333
- Glaser, N. S., Wootton-Gorges, S. L., Buonocore, M. H., Marcin, J. P., Rewers, A., Strain, J., Dicarlo, J., Neely, E. K., Barnes, P. & Kuppermann, N. (2006). Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*, 7(2), 75-80
- Goldstein, D. E., Little, R. R., Lorenz, R. A., Malone, J. I., Nathan, D., Peterson, M. C. & Sacks, D. B. (2004). Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*, 27(7), 1761-1773
- Goossens, M. M., Nelson, R. W., Feldman, E. C. & Griffey, S. M. (1998). Response to insulin treatment and survival in 104 cats with diabetes mellitus (1985–1995). *J Vet Intern Med*, 12(1), 1–6

- Greco, D. S. (2004). Diabetic ketoacidosis. In: Mooney, C. T. & Peterson, M. E. (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. (3rd ed). (pp. 142-149). Gloucester: BSAVA
- Greco, D. S. (2006) Pediatric Endocrinology. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 36(3), 549–556
- Greco, D. S. (2008). Managing the difficult diabetic patient II: feline [versão eletrônica]. Proceedings of the 80th Annual Western Veterinary Conference Notes, Las Vegas, 17-21 Fevereiro. Acedido em Dez. 1, 2012 em <http://www.vin.com/doc/?id=3862090>
- Greco, D. S. (2009). Complicated Diabetes Mellitus. In: J. D., Bonagura & D. C., Twedt (Eds.), *Kirk's Current Veterinary Therapy XIV*. (14th ed). (pp. 214-218). Missouri: Elsevier
- Greco, D. S. & Chastain, C. B. (2001). Endocrine and metabolic systems. In: J. W., Hoskins (Ed.), *Veterinary pediatrics*. (3rd ed). (pp. 353–355). Philadelphia: WB Saunders
- Hackendahl, N. & Schaer, M. (2006). Insulin resistance in diabetic patients: causes and management. *Compend Contin Educ Vet*, 28(4), 271–284
- Hall, J. E. (2011a). Clinical Measurements and Analysis of Acid-Base Disorders. In: J. E., Hall (Ed.), *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. (12th ed). (pp. 393-396). Philadelphia: Saunders Elsevier
- Hall, J. E. (2011b). Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus. In: J. E., Hall (Ed.), *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. (12th ed). (pp. 938-954). Philadelphia: Saunders Elsevier
- Hess, R. S, Saunders, H. M., Van Winkle, T. J. & Cynthia, R. (2000). Concurrent disorders in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 217(8), 1166-73
- Hess, R. S. (2009). Diabetic Ketoacidosis. In: D. C., Silverstein & K., Hopper (Eds.), *Small Animal Critical Care Medicine*. (1st ed). ( pp. 288-291). Missouri: Saunders Elsevier
- Hess, R. S. & Ward, C. R. (1998). Concurrent canine hyperadrenocorticism and diabetes mellitus: diagnosis and treatment. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 20(6):701–717
- Hess, R. S & Ward, C. R. (2000). Effect of insulin dosage on glycemic response in dogs with diabetes mellitus: 221 cases (1993-1998). *J Am Vet Med Assoc*, 216 (2), 217-221
- Hess, R. S., Kass, P. H., Shofer, F., Van Winkle, T. J. & Washabau, R. J. (1999). Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *J Am Vet Med Assoc*, 214(1), 46–51
- Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., Shofer, F. S. & Washabau, R. J. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic, and ultrasonographic abnormalities in dogs with acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *J Am Vet Med Assoc*, 213(5), 665-70
- Hopper, K. & Epstein, S. E. (2012). Incidence, nature, and etiology of metabolic acidosis in dogs and cats. *J Vet Intern Med*, 26(5), 1107–1114
- Hume, D. Z., Drobatz, K. J. & Hess, R. S. (2006). Outcome of dogs with diabetic ketoacidosis: 127 dogs (1993-2003). *J Vet Intern Med*, 20(3), 547-555
- Ihle, S. L. & Nelson, R. W., (1991). Insulin resistance and diabetes mellitus. *Compend Contin Educ Pract Vet*, 13(2), 197–205
- Joshi, N., Caputo, G. M., Weitkamp, M. R. & Karchmer, A. W. (1999). Infections in patients

with diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 341(25), 1906-12

- Kerl, M. E. (2001a). Diabetic ketoacidosis: pathophysiology and clinical laboratory presentation. *Compend Contin Educ Vet*, 23(3), 220–228
- Kerl, M. E. (2001b). Diabetic ketoacidosis: treatment recommendations. *Compend Contin Educ Vet*, 23(4), 330–340
- Kitabchi, A. E., Umpierrez, G. E., Murphy, M. B., Barrett, E. J., Kreisberg, R. A., Malone, J. I. & Wall, B. M. (2001). Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care*, 24(1), 131-153
- Kley, S., Casella, M. & Reusch, S. (2002). Diabetic ketoacidosis in 22 cats (1997-2002) [abstract]. 12th ECVIM-C. A/ESVIM Congress. Munich (Germany): Acedido em Nov. 20, 2012, disponível em: <http://www.vin.com/doc/?id=3845846>
- Klocker, A., Phelan, H., Twigg, S. M. & Craig, M. E. (2013). Blood  $\beta$ -hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetic Medicine*, 30 (7), 818-824
- Knottenbeld, C. (2005). Laboratory evaluation of hyperglycaemia and hypoglycaemia. In: E., Villiers & L., Blackwood (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Clinical Pathology*. (2nd ed). (pp. 248- 259). England: BSAVA
- Kotas, S., Gerber, L., Moore, L. E. & Schermerhorn, T. (2008). Changes in serum glucose, sodium, and tonicity in cats treated for diabetic ketosis. *J Vet Emerg Crit Care*, 18(5), 488–495
- Kreisberg, R. A. (1978). Diabetic ketoacidosis: new concepts and trends in pathogenesis and treatment. *Ann Intern Med*, 88(5), 681-695
- Laffel, L. (1999). Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*, 15(6), 417-426
- Latimer, K. S. & Mahaffey, E. A. (1984). Neutrophil adherence and movement in poorly and well-controlled diabetic dogs. *Am J Vet Res*, 45(8), 1498–1500
- Li, P. K., Lee, J. T., MacGillivray, M. H., Schaefer, P.A. & Siegel, J. H. (1980). Direct, fixed-time kinetic assays for beta-hydroxybutyrate and acetoacetate with a centrifugal analyzer or a computer-backed spectrophotometer. *Clin Chem*, 26, 1713–1717.
- Little, C. & Gettinby, G. (2008). Heart failure is common in diabetic cats: findings from a retrospective case-controlled study in first-opinion practice. *J Small Anim Pract*, 49(1), 17–25
- Luzi, L., Barrett, E. J., Groop, L. C., Ferrannini, E. & DeFronzo, R. A. (1988). Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*, 37(11), 1470-7
- Macintire, D. K. (1993). Treatment of diabetic ketoacidosis in dogs by continuous low-dose intravenous infusion of insulin. *J Am Vet Med Assoc*, 202(8), 1266–72
- Macintire, D. K. (1995). Emergency therapy of diabetic crises: insulin overdose, diabetic ketoacidosis, and hyperosmolar coma. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 25(3), 639-650
- Mansfield, C. S. & Jones, B. R. (2000). Plasma and urinary trypsinogen activation peptide in healthy dogs, dogs with pancreatitis and dogs with other systemic diseases. *Aust Vet J*,

- Mansfield, C. S., Anderson, G. A. & O'Hara, A. J. (2012). Association between canine pancreatic-specific lipase and histologic exocrine pancreatic inflammation in dogs: assessing specificity. *J Vet Diagn Invest*, 24(2), 312-8
- Marshall, R. D., Rand, J. S., Gunew, M. N. & Menrath, V. H. (2010). Glargine administered intramuscularly is effective for treatment of feline diabetic ketoacidosis [abstract] [versão eletrônica]. In Proceedings of the 2010 ACVIM, Califórnia, USA, Jun 9-12. Acedido em Oct 1, 2012 em: <http://www.vin.com/doc/?id=4504167>
- Marshall, R. D., Rand, J. S., Gunew, M. N. & Menrath, V. H. (2013). Intramuscular glargine with or without concurrent subcutaneous administration for treatment of feline diabetic ketoacidosis. *J Vet Emerg Crit Care* 23(3), 286–290
- Martin, L. G., Wingfield, M. S., Van Pelt, D. R. & Hackett, T. B. (1993). Magnesium in the 1990's: implications for veterinary critical care. *J Vet Emerg Crit Care*, 3(2), 106-114
- Mazzaferro, E. M. & Ford, R. B. (2012). Metabolic Emergencies. In: E. M., Mazzaferro & R. B., Ford (Eds.), *Kirk & Bistner's Handbook of Veterinary Procedures and Emergency Treatment*. (9th ed). (pp. 176-179). Missouri: Elsevier Saunders
- McCann, T. M., Simpson, K. E., Shaw, D. J., Butt, J. A. & Gunn-Moore, D. A. (2007). Feline diabetes mellitus in the UK: the prevalence within an insured cat population and a questionnaire-based putative risk factor analysis. *J Feline Med Surg*, 9 (4), 289-99
- McCord, K., Davis, J., Leyva, F., Armstrong, P. J., Simpson, K. W., Rishniw, M., Forman, M. A., Biller, D. S. & Twedt, D. (2009). A multi-institutional study evaluating diagnostic utility of Spec cPL in the diagnosis of acute pancreatitis in dogs [abstract]. *J Vet Intern Med.* 23(3), 734
- McCord, K., Morley, P. S., Armstrong, J., Simpson, K., Rishniw, M., Forman, M. A., Biller, D., Parnell, N., Arnell, K., Hill, S., Avgeris, S., Gittelman, H., Moore, M., Hitt, M., Oswald, G., Marks, S., Burney, D. & Twedt, D. (2012). A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the spec cPL™ and SNAP® cPL™ in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *J Vet Intern Med.* 26(4), 888-96
- Molitch, M. E., Rodman, E. Hirsch, C. A. & Dubinsky, E. (1980). Spurious serum creatinine elevations in ketoacidosis. *Annals of internal medicine*, 93(2), 280-1
- Mooney, C. T., Rand, J. S. & Fleeman, L. M. (2004). The endocrine system. In: E. A., Chandler, R. M., Gaskell & C. J, Gaskell (Eds.), *Feline Medicine & Therapeutics*. (3rd ed). (pp. 527-568). Oxford: Blackwell Publishing
- Murray, R. K., Granner, D. K. & Rodwell, V. W. (2006). Oxidation of fatty acids: ketogenesis. In: R. K., Murray, D. K., Granner & V. W., Rodwell (Eds.), *Harper's Illustrated Biochemistry*. (27th ed). (pp. 190-195). USA: Lange Medical Publications
- Nanji, A. A. & Campbell, D. J. (1981). Falsely-elevated serum creatinine values in diabetic ketoacidosis: clinical implications. *Clinical biochemistry*, 14(2), 91-3
- Natrass, M. (2010). Diabetic Ketoacidosis. *Medicine*, 38(12), 667-670
- Nelson, D. L. & Cox, M. M. (2008). Fatty Acid Catabolism. In: D. L., Nelson & M. M., Cox (Eds.) *Lehninger Principles of Biochemistry*. (5th ed). (pp. 647-672). New York: W. H. Freeman and Company

- Nelson, R. W. & Couto, G. C. (2009). Diabetic Ketoacidosis. In: R. W., Nelson & G. C., Couto (Eds.), *Small Animal Internal Medicine* (4th ed). (pp. 796-802). Missouri: Saunders Elsevier.
- Nichols, R. (1997). Complications and concurrent disease associated with diabetes mellitus. *Semin Vet Med Surg (Small Anim)*, 12(4), 263-7
- Nichols, R. & Crenshaw, K. L. (1995). Complications and concurrent disease associated with diabetic ketoacidosis and other severe forms of diabetes mellitus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 25(3), 617–24
- Niessen, S. J., Petrie, G., Gaudiano, F., Khalid, M., Smyth, J. B., Mahoney, P. & Church, D. B. (2007). Feline acromegaly: an underdiagnosed endocrinopathy? *J Vet Intern Med*, 21(5), 899–905
- Norris, C. R., Nelson, R. W. & Christopher, M. M. (1999). Serum total and ionized magnesium concentrations and urinary fractional excretion of magnesium in cats with diabetes mellitus and diabetic ketoacidosis. *J Am Vet Med Assoc*, 215(10), 1455-9
- O'Brien, M. A. (2010). Diabetic Emergencies in Small Animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 40(2), 317-333
- O'Neill, S., Drobatz, K., Satyaraj, E. & Hess, R. (2012). Evaluation of cytokines and hormones in dogs before and after treatment of diabetic ketoacidosis and in uncomplicated diabetes mellitus. *Vet Immunol Immunopathol*, 148(3-4), 276-283
- Panciera, D. L. (2012). Fluid Therapy in Endocrine and Metabolic Disorders. In: S. P, DiBartola (Ed.), *Fluid, Electrolyte, and acid-base disorders in small animal practice*. (4th ed). (pp. 500-505). Missouri: Saunders Elsevier
- Parsons, S. E., Drobatz, K. J., Lamb, S. V., Ward, C. R. & Hess, R. S. (2002). Endogenous serum insulin concentration in dogs with diabetic ketoacidosis. *J Vet Emerg Crit Care*, 12(3), 147-152
- Peikes, H., Morris, D. O. & Hess, R. S. (2001). Dermatologic disorders in dogs with diabetes mellitus: 45 cases (1986-2000). *J Am Vet Med Assoc*, 219(2), 203-208
- Petersen-Jones, S. (2002). Conditions of feline lens. In: S., Petersen-Jones & S., Crispin (Eds.), *BSAVA Manual of Small Animal Ophthalmology*. (2nd ed). ( pp. 216) Gloucester: BSAVA
- Peterson, M. E: (1995). Diagnosis and management of insulin resistance in dogs and cats with diabetes mellitus. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 25(3):691–713
- Plotnick, A. N. & Greco, D. S. (1995). Diagnosis of diabetes mellitus in dogs and cats: contrasts and comparisons. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 25(3), 530-570
- Rand, J. & Marshall, R. (2005). Feline diabetes mellitus. In: C. T., Mooney & M. E., Peterson (Eds.), *BSAVA Manual of Canine and Feline Endocrinology*. (3rd ed). (pp. 129-141). England: BSAVA
- Rand, J. S. (2013). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in cats. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 43(2), 367–379
- Reineke, E. L., Fletcher, D. J., King, L. G. & Drobatz, K. J. (2010). Accuracy of a continuous glucose monitoring system in dogs and cats with diabetic ketoacidosis. *J Vet Emerg and Crit Care*, 20 (3), 303-312

- Reusch, C. E., Robben, J. H. & Kooistra, H. S. (2010). Endocrine pancreas. In: A., Rijnberk & H., Kooistra (Eds.), *Clinical Endocrinology of Dogs and Cats*. (2nd ed). (pp. 172-173). Hanover: Schlueterche.
- Robertson, S. A. & Lascelles, B. D. X. (2010). Long-term pain in cats: how much do we know about this important welfare issue? *J Feline Med Surg*, 12(3), 188-199
- Rodan, I. (2010). Understanding feline behavior and application for appropriate handling and management. *Top Companion Anim Med*, 25(4), 178–188
- Roomp, K. & Rand, J. S. (2013). Management of diabetic cats with long-acting insulin. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 43(2), 251-266
- Rozanski, E. A. & Rush, J. E. (2012). Metabolic Emergencies. In: E. A., Rozanski & , J. E., Rush (Eds.), *Small Animal Emergency and Critical Care*. (1st ed). (pp. 157-160). London: Manson Publishing
- Rudloff, E. (2011). The Diabetic-Ketotic Disaster [abstract] [versão eletrônica]. In *Proceedings of Western Veterinary Conference*, Nevada, USA, 20-24 Feb. Acedido em Oct 1, 2012 em <http://www.vin.com/doc/?id=5183083>
- Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., Drobatz, K., Kimmel, S. E. & Washabau, R. J. (2002). Ultrasonographic findings in cats with clinical, gross pathologic, and histologic evidence of acute pancreatic necrosis: 20 cases (1994-2001). *J Am Vet Med Assoc*, 221(12), 1724–1730
- Schaer, M. (2010). Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome. In: S. J., Ettinger & C. F., Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed). (pp. 496-499). Missouri: Saunders Elsevier. (pp 496-500).
- Schenck, P. A. (2010). Electrolyte Disorders: Ca-P and Mg. In: S. J., Ettinger & C. F. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed). (pp. 308- 313). Missouri: Saunders Elsevier
- Schermerhorn, T. & Barr, S. C. (2006). Relationships between glucose, sodium and effective osmolality in diabetic dogs and cats. *J Vet Emerg and Crit Care*, 16(1), 19-24
- Schermerhorn, T. (2005). Understanding Diabetic Ketoacidosis [abstract] [versão eletrônica]. In *Proceedings of the World Small Animal Veterinary Association*, Mexico City, Mexico. Acedido em Oct 1, 2012 em: <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2005/114.pdf>
- Sears, K. W., Drobatz, K. J. & Hess, R. (2012). Use of lispro insulin for treatment of diabetic ketoacidosis in dogs. *J Vet Emerg and Crit Care*, 22(2), 211-218
- Sieber-Ruckstuhl, N. S., Kley, S., Tschuor, F., Zini, E., Ohlerth, S., Boretti, F. S. & Reusch, C. E. (2008). Remission of diabetes mellitus in cats with diabetic ketoacidosis. *J Vet Intern Med*, 22(6), 1326–1332
- Simpson, K. W. (2003). Diseases of the pancreas. In: T. R., Tams (Ed.), *Handbook of small animal gastroenterology*. (2nd ed). (pp. 353-369). Missouri: Elsevier Saunders.
- Simpson, K. W., Simpson, J. W., Lake, S., Morton, D. B. & Batt, R. M. (1991). Effect of pancreatectomy on plasma activities of amylase, isoamylase, lipase and trypsin-like immunoreactivity in dogs. *Res Vet Sci*. 51(1), 78-82
- Stein, J. E. & Greco, D. S. (2002). Portable blood glucose meters as a means of monitoring blood glucose concentrations in dogs and cats with diabetes mellitus. *Clin Tech Small Anim*



- Steiner, J. M., Rutz, G. M. & Williams, D. A. (2006). Serum lipase activities and pancreatic lipase immunoreactivity concentrations in dogs with exocrine pancreatic insufficiency. *Am J Vet Res*, 67(1), 84-7
- Steiner, J. M. (2010). Canine Pancreatic Disease. In: S. J., Ettinger & C. F. Feldman (Eds.), *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. (7th ed). (pp. 1695-1701). Missouri: Elsevier Saunders
- Steiner, J. M., Newman, S., Xenoulis, P., Woosley, K., Suchodolski, J., Williams, D. & Barton, L. (2008). Sensitivity of serum markers for pancreatitis in dogs with macroscopic evidence of pancreatitis. *Vet Ther*, 9(4), 263-73
- Stentz, F. B., Umpierrez, G. E., Cuervo, R. & Kitabchi, A. E. (2004). Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*, 53(8), 2079-86
- Struble, A. L., Feldman, E. C., Nelson, R. W. & Kass, P. H. (1998). Systemic hypertension and proteinuria in dogs with diabetes mellitus. *J Am Vet Med Assoc*, 213(6), 822-5
- Surman, S. & Fleeman, L. (2013). Continuous glucose monitoring in small animals. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*, 43(2), 381-406
- Swift, N. C., Marks, S. L., MacLachlan, N. J. & Norris, C. R. (2000). Evaluation of serum feline trypsin-like immunoreactivity for the diagnosis of pancreatitis in cats. *J Am Vet Med Assoc*, 217(1), 37-42
- Tang, Z., Lee, J. H., Louie, R. F. & Kost, G. J. (2000). Effects of different hematocrit levels on glucose measurements with handheld meters for point-of-care. *Arch Pathol Lab Med*. 124(8), 1135-40
- Thompson, M. S. (2008). Ictericia. In: M. S., Thompson (Ed.). *Diagnostico diferencial clínico en pequeños animales: manual de consulta rápida de la A a la Z*. (pp. 39). Barcelona: Elsevier.
- Wagner, A., Risse, A., Brill, H. L., Wienhausen-Wilke, V., Rottmann, M., Sondern, K. & Angelkort, B. (1999). Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care*, 22(5), 674-7
- Waldhausl, W., Keinberger, G. Korn, A., Dudczak, R., Bratusch-Marrain, P. & Nowotny, P. (1979). Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes*, 28(6), 577-584
- Watson, P. (2004). Pancreatitis in the dog: dealing with a spectrum of disease. *In Practice*, 26, 64-77
- Watson, P. J., Archer, J., Roulois, A. J., Scase, T. J. & Herrtage, M. E. (2010). Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Vet Rec*, 167(25), 968-76
- Weingart, C., Lotz, F. & Kohn, B. (2012). Measurement of  $\beta$ -hydroxybutyrate in cats with nonketotic diabetes mellitus, diabetic ketosis, and diabetic ketoacidosis. *J Vet Diagn Invest*, 24(2): 295-300
- Wiener K. (1995). The effect of hematocrit and sample temperature on the glucotide/glucometer 4 blood glucose assay system. *Diabet Med*, 12(4), 362-3

- Willard, M. D., Zerbe, C. A., Schall, W. D., Johnson, C., Crow, S. E. & Jones, R. (1987). Severe hypophosphatemia associated with diabetes mellitus in six dogs and one cat. *J Am Vet Med Assoc*, 190(8), 1007-10
- Yang, Y., Salam, Z. H., Ong, B. C. & Yang, K. S. (2011). Respiratory dysfunction in patients with sepsis: protective effect of diabetes mellitus. *Am J Crit Care*, 20(2), 41-47
- Zeugswetter, F. & Pagitz, M. (2009). Ketone measurements using dipstick methodology in cats with diabetes mellitus. *J Small Animal Pract*, 50(1), 4-8
- Zeugswetter, F. & Rebuzzi, L. (2012). Point-of-care  $\beta$ -hydroxybutyrate measurement for the diagnosis of feline diabetic ketoacidaemia. *J Small Anim Pract*, 53(6), 328-331
- Zoran, D. L. (2006). Pancreatitis in cats: diagnosis and management of a challenging disease. *J Am Anim Hosp Assoc*, 42(1), 1-9



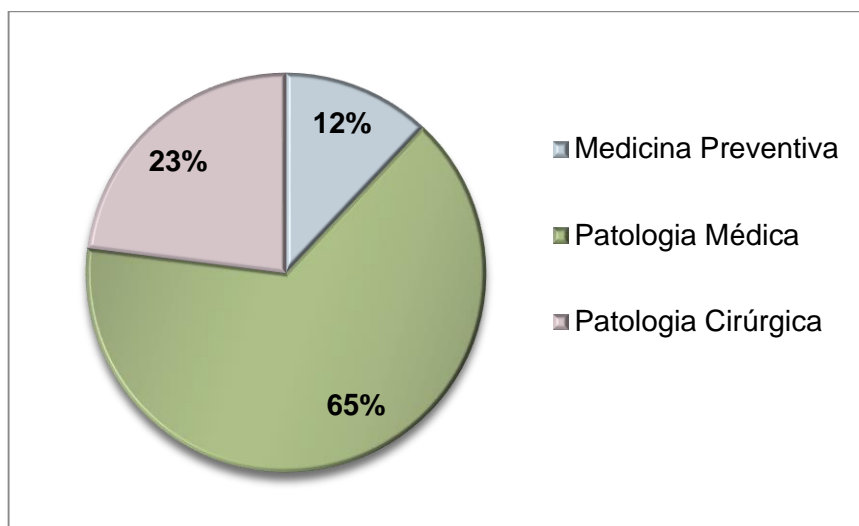
## ANEXOS

**Anexo 1** – Estatística descritiva referente à casuística acompanhada durante o estágio curricular no HE-FMV, durante o período de 1 de Setembro de 2011 a 28 Setembro de 2011 e de 2 Janeiro de 2012 a 1 de Junho de 2012

**Tabela 3:** Frequência relativa (%) das diferentes espécies observadas no HE-FMV

	FR (%)
<b>Canídeos</b>	65
<b>Felídeos</b>	32
<b>Animais Exóticos</b>	3

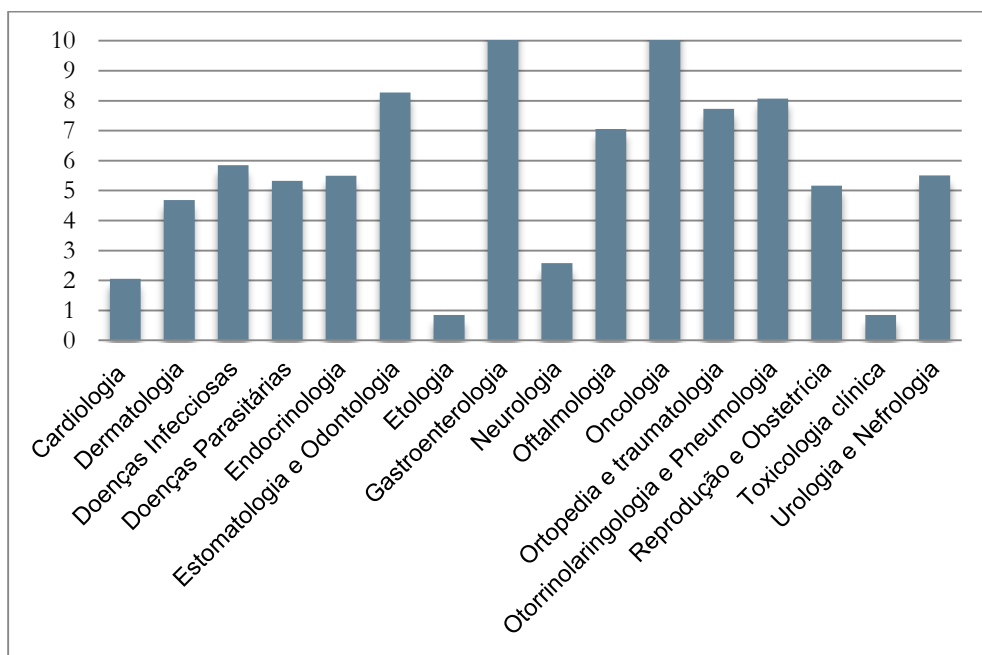
**Gráfico 13:** Frequência relativa (%) de casos clínicos relativos às diferentes áreas clínicas no HE-FMV



**Tabela 4:** Frequências relativas (%) das diferentes espécies na área de Medicina Preventiva

	FR (%) Cães	FR (%) Gatos
<b>Vacinação</b>	78	22
<b>Identificação Eletrónica</b>	20	0
<b>Passaportes e certificados</b>	2	0

**Gráfico 14:** Frequência relativa (%) de casos clínicos acompanhados por especialidade clínica no HE-FMV



**Tabela 5:** Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados nas consultas no HE-FMV, por especialidade clínica e por espécie.

Especialidade	Diagnóstico	FR (%) Cães	FR (%) Gatos	FR (%) Animais Exóticos	FR (%) área
Cardiologia	Cardiomiopatia Dilatada	0,34	0,00	0,00	2,05
	Cardiomiopatia Hipertrófica	0,00	0,17	0,00	
	Insuficiência cardíaca congestiva	0,17	0,00	0,00	
	Endocardiose da mitral	1,37	0,00	0,00	
Dermatologia	Alergia alimentar	0,17	0,00	0,00	4,68
	Atopia	0,52	0,00	0,00	
	Dermatite	0,52	0,34	0,00	
	Dermatofitíase	0,00	0,69	0,37	
	Piodermite	0,69	0,00	0,00	
	Enfisema subcutâneo	0,17	0,00	0,00	
	Lacerações e escoriações	0,69	0,52	0,00	
	Coriza	0,00	1,55	0,00	
Doenças Infeciosas	Leptospirose	0,34	0,52	0,00	5,85
	Panleucopénia Felina	0,00	0,17	0,00	
	Parvovirose	2,93	0,00	0,00	
	Peritonite Infeciosa Felina	0,00	0,17	0,00	
	Meningite	0,17	0,00	0,00	
	Dirofilariose	0,69	0,00	0,00	
	Erlichiose	0,34	0,00	0,00	
	Leishmaniose	1,20	0,00	0,00	
Doenças Parasitárias	Sarna Demodécica	1,03	0,00	0,00	5,32
	Sarna sarcótica	0,34	0,00	0,00	
	Sarna otodéctica	0,00	0,34	0,00	
	Babesiose	0,52	0,00	0,00	
	<i>Rickettsia conorii</i>	0,86	0,00	0,00	

**Tabela 5:** Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados nas consultas no HE-FMV, por especialidade clínica e por espécie (continuação).

Especialidade	Diagnóstico	FR (%) Cães	FR (%) Gatos	FR (%) Animais Exóticos	FR (%) área
Endocrinologia	Cetoacidose Diabética	0,69	0,34	0,00	5,50
	Diabetes Mellitus	1,03	0,69	0,00	
	Hiperadrenocorticismo	0,69	0,00	0,00	
	Hipoadrenocorticismo	0,34	0,00	0,00	
	Hipotiroidismo	1,55	0,00	0,00	
	Hipertiroidismo	0,00	0,17	0,00	
Estomatologia e Odontologia	Disfagia orofaríngea	0,34	0,00	0,00	8,27
	Estomatite/ Estomatite linfocitária	0,00	0,34	1,42	
	Granuloma Eosinofílico	0,00	0,17	0,00	
	Mucocelo salivar	0,17	0,00	0,00	
	Abcesso do carnicero	0,17	0,00	0,00	
	Úlceras orais	0,00	0,34	0,00	
	Corpo estranho na cavidade oral	0,34	0,00	0,00	
	Persistência de dentes	0,34	0,00	0,00	
	Doença periodontal	2,41	2,06	0,00	
	Fístula orais	0,17	0,00	0,00	
Etologia	Agressividade	0,17	0,00	0,00	0,85
	Ansiedade por separação dos proprietários	0,17	0,17	0,00	
	Eliminação inapropriada	0,00	0,34	0,00	

**Tabela 5:** Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados nas consultas no HE-FMV, por especialidade clínica e por espécie (continuação).

<b>Especialidade</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>FR (%) Cães</b>	<b>FR (%) Gatos</b>	<b>FR (%) Animais Exóticos</b>	<b>FR (%) área</b>
<b>Gastro- -enterologia e Glândulas Anexas</b>	Colite	0,34	0,34	0,00	14,73
	Dilatação/Torção de estômago	0,17	0,00	0,00	
	Doença inflamatória intestinal	0,00	0,17	0,00	
	Ingestão de corpo estranho	0,34	0,34	0,00	
	Insuficiência Pancreática exócrina	0,34	0,00	0,00	
	Lipidose Hepática	0,34	1,37	0,00	
	Megaesófago	0,17	0,00	0,00	
	Pancreatite	1,72	2,06	0,00	
	Prolapso retal	0,17	0,34	0,00	
	Esofagite	0,17	0,34	0,00	
	Gastroenterite	2,75	1,37	0,69	
	Corpo estranho esofágico	0,17	0,00	0,00	
	Hepatite	1,03	0,00	0,00	
	Epilepsia idiopática	0,52	0,00	0,00	
	Hérnia discais	1,03	0,00	0,00	
<b>Neurologia</b>	Síndrome vestibular central	0,34	0,00	0,00	2,58
	Síndrome de Wobbler	0,17	0,00	0,00	
	Discoespondilite	0,52	0,00	0,00	
	Cataratas	2,06	0,00	0,00	
	Conjuntivite	1,55	0,69	0,00	
<b>Oftalmologia</b>	Ectropion	0,52	0,00	0,00	7,05
	Entropion	0,17	0,17	0,00	
	Pannus	0,17	0,00	0,00	
	Prolapso da membrana nictitante	0,52	0,00	0,00	
	Calázios	0,17	0,00	0,00	
	Úlcera da Córnea	0,52	0,00	0,00	
	Uveíte	0,34	0,00	0,00	
	Perfuração ocular por corpo estranho	0,17	0,00	0,00	



**Tabela 5:** Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados nas consultas no HE-FMV, por especialidade clínica e por espécie (continuação).

Especialidade	Diagnóstico	FR (%) Cães	FR (%) Gatos	FR (%) Animais Exóticos	FR (%) área
<b>Oncologia</b>	Adenocarcinoma mamário	1,03	2,41	0,00	15,8
	Adenoma das glândulas hepatóides	0,69	0,00	0,00	
	Carcinoma das Células Escamosas	0,17	0,00	0,00	
	Carcinoma espinocelular	0,00	0,34	0,00	
	Carcinoma inflamatório mamário	0,17	0,00	0,00	
	Hemangiossarcoma	0,34	0,00	0,00	
	Insulinoma	0,17	0,00	0,00	
	Linfoma	1,37	0,17	0,00	
	Mastocitoma	0,69	0,00	0,00	
	Osteossarcoma	0,17	0,00	0,00	
	Sarcoma de Sticker	0,17	0,00	0,00	
	Lipoma	0,69	0,00	0,00	
	Fibrossarcoma	0,00	0,34	0,00	
	Neoplasias testiculares	0,69	0,00	0,00	
	Metástases pulmonares	0,69	1,03	0,00	
	Massas múltiplas sem diagnóstico	1,72	2,06	0,69	
<b>Ortopedia e Traumatologia</b>	Displasia da anca	0,69	0,00	0,00	7,73
	Displasia do cotovelo	0,17	0,00	0,00	
	Espondilopatia anquilosante	0,17	0,00	0,00	
	Osteocondrite dissecante	0,17	0,00	0,00	
	Fratura de mandíbula	0,52	0,34	0,00	
	Luxação da ATM	0,17	0,00	0,00	
	Fratura do Membro anterior	1,03	0,69	0,00	
	Fratura do membro posterior	0,17	0,00	0,00	
	Luxação coxo-femural	0,69	0,00	0,00	
	Luxação da patela	0,34	0,00	0,00	
	Politraumatizado	0,52	0,52	0,00	
	Rutura ligamento cruzado cranial	0,69	0,00	0,00	
	Panosteíte	0,34	0,00	0,00	
	Osteomielite	0,17	0,00	0,00	
	Fratura de vértebras	0,00	0,34	0,00	

**Tabela 5:** Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados nas consultas no HE-FMV, por especialidade clínica e por espécie (continuação).

<b>Especialidade</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>FR (%) Cães</b>	<b>FR (%) Gatos</b>	<b>FR (%) Animais Exóticos</b>	<b>FR (%) área</b>
<b>Otorrino- -laringologia e Pneumologia</b>	Otite parasitária/ bacteriana/ mista	1,20	0,69	0,00	8,07
	Laringotraqueíte	1,20	0,00	0,00	
	Otohematoma	1,03	0,00	0,00	
	Corpo estranho no canal auditivo	0,17	0,00	0,00	
	Corpo estranho nasal	0,17	0,00	0,00	
	Asma felina	0,00	0,34	0,00	
	Broncopneumonia	0,52	0,52	0,00	
	Derrame pleural	0,34	0,00	0,00	
	Paralisia da laringe	0,17	0,00	0,00	
	Infiltração pulmonar fúngica	0,34	0,00	0,00	
	Edema pulmonar	0,52	0,34	0,00	
	Colapso da traqueia	0,52	0,00	0,00	
<b>Reprodução e Obstetrícia</b>	Diagnóstico de gestação	0,52	0,17	0,00	5,16
	Distócia	0,69	0,00	0,00	
	Hiperplasia quística do endométrio	0,17	0,00	0,00	
	Hiperplasia benigna da próstata	0,52	0,00	0,00	
	Piômetra	0,69	0,52	0,00	
	Prolapso vaginal	0,17	0,00	0,00	
	Prostatite	0,17	0,00	0,00	
	Pseudogestação	0,52	0,00	0,00	
	Vaginite	0,34	0,00	0,00	
	Sarcoma de Sticker	0,17	0,00	0,00	
	Priapismo	0,17	0,00	0,00	
	Quisto prostático	0,34	0,00	0,00	
<b>Toxicologia clínica</b>	Intoxicação por dicumarínicos	0,17	0,00	0,00	0,85
	Intoxicação por pecusanol	0,17	0,00	0,00	
	Intoxicação por piretrinas	0,00	0,34	0,00	
	Intoxicação por organofosforados	0,17	0,00	0,00	

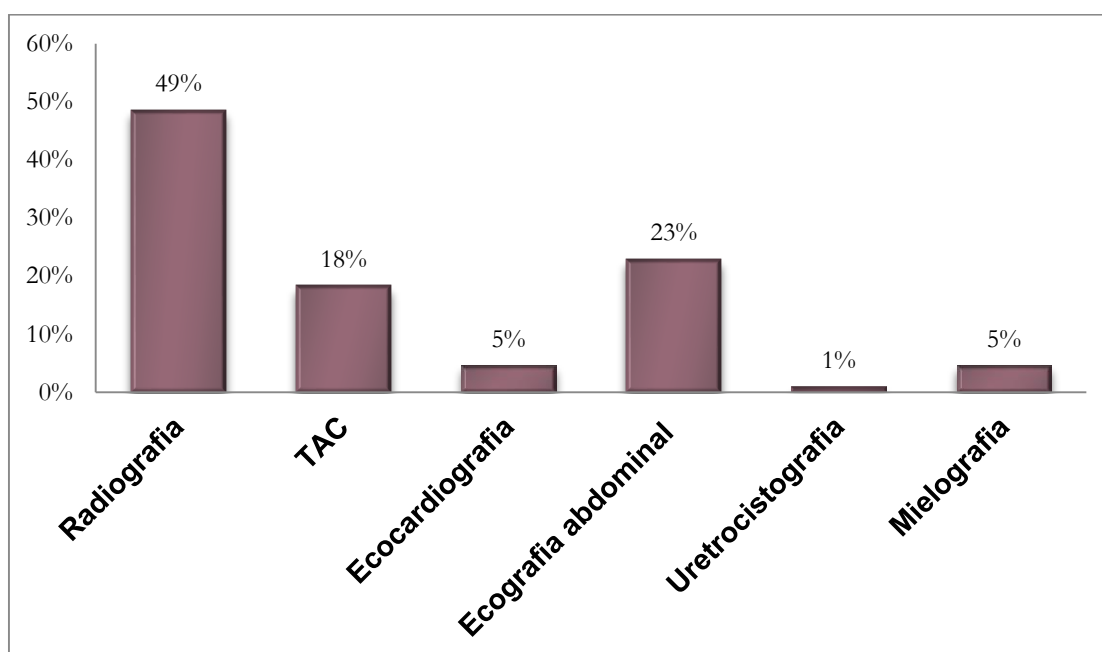
**Tabela 5:** Frequências relativas (%) dos casos clínicos acompanhados nas consultas no HE-FMV, por especialidade clínica e por espécie (continuação).

Especialidade	Diagnóstico	FR (%) Cães	FR (%) Gatos	FR (%) Animais Exóticos	FR (%) área
Urologia e Nefrologia	Cistite idiopática	0,00	0,52	0,00	5,51
	Infeção do trato urinário	0,52	0,69	0,00	
	Insuficiência renal	0,69	1,20	0,00	
	Urolitíase	0,52	0,86	0,00	
	Rim poliquístico	0,00	0,17	0,00	
	Rutura de bexiga	0,17	0,00	0,00	
	Estenose uretral	0,00	0,17	0,00	
TOTAL		65,29	31,62	3,09	100

**Tabela 6:** Número de canídeos acompanhados na endocirurgia no HE-FMV.

Endocirurgia	Intervenção	Nº canídeos
	Colonoscopia	1
	Endoscopia	4
	Rinoscopia	1
	Video-otoscopia	2

**Gráfico 15:** Frequências relativas (%) referentes à casuística acompanhada na área de imagiologia no HE-FMV



**Tabela 7:** Frequências relativas (%) de cirurgias acompanhadas no HE-FMV por espécie.

Área Cirúrgica	Intervenção Cirúrgica	FR (%) Cães	FR (%) Gatos	FR (%) total
<b>Cirurgia Geral (tecidos moles e pequenas cirurgias)</b>	Ablação do conduto auditivo externo	0,79	0,00	45,24
	Biópsias	3,97	3,17	
	Cistotomia	1,59	0,79	
	colecistectomia	0,79	0,00	
	enteromia e enterectomia	1,59	0,00	
	Esplenectomia	1,59	0,00	
	Gastrotomia e gastropexia	2,38	0,00	
	Herniorrafia diafragmática	0,79	0,00	
	Herniorrafia perineal	1,59	0,00	
	Laparotomia Exploratória	4,76	1,59	
	lobectomia parcial hepática	0,79	0,00	
	mastectomia	3,97	3,17	
	Nodulectomia	6,35	3,97	
	Resolução de prolapso uretral	0,79	0,00	
	Uretrostomia	0,00	0,79	
<b>Estomatologia/Dentisteria</b>	Destartarização	7,14	3,17	19,05
	Exodontia	6,35	2,38	
<b>Neurocirurgia</b>	Hemilaminectomia	0,79	0,00	0,79
	Blefaroplastia	1,59	0,00	4,76
<b>Oftalmologia</b>	Enucleação	0,79	0,00	
	Facoemulsificação	1,59	0,00	
	tarsorrafia	0,79	0,00	
<b>Ortopedia e traumatologia</b>	Artroplastia com Resseção da cabeça do fêmur	1,59	0,00	15,87
	caudectomia	1,59	0,00	
	Desmoplastia do Ligamento colateral lateral	0,79	0,00	
	Desmoplastia do Ligamento cruzado cranial	1,59	0,00	
	Osteossíntese	3,97	3,17	
	Remoção de placa e parafusos	3,17	0,00	
<b>Teriogenologia</b>	Cesariana	1,59	0,00	14,29
	Orquiectomia	2,38	3,97	
	Ovariohisterectomia	3,17	3,17	
<b>TOTAL</b>		70,63	29,37	100,00



## Anexo 2 – Cetoacidose Diabética

**Tabela 8:** Consequências da acidose metabólica (adaptado de Boag, 2012)

Alterações Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição do débito cardíaco</li> <li>• Diminuição da contractilidade miocárdica</li> <li>• Diminuição da resposta inotrópica às catecolaminas</li> <li>• Predisposição para arritmia</li> <li>• Vasodilatação arterial e diminuição da pressão arterial</li> </ul>
Alterações respiratórias	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Taquipneia e hiperventilação</li> <li>• Respiração de Kussmaul</li> </ul>
Alterações neurológicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depressão mental</li> <li>• Coma</li> </ul>
Outras alterações	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinorresistência</li> <li>• Anorexia</li> <li>• Náusea</li> <li>• Fraqueza muscular generalizada</li> </ul>

**Tabela 9:** Lista de diagnósticos diferenciais de acidose metabólica (adaptado de Boag, 2012)

<i>Anion gap</i> aumentado (Normoclorémia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAD</li> <li>• Acidose láctica</li> <li>• IRC</li> <li>• Intoxicação (por exemplo com etilenoglicol ou salicilatos)</li> </ul>
<i>Anion gap</i> normal (hiperclorémia)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarreia</li> <li>• Acidose tubular renal</li> <li>• Fármacos (como inibidores da anidrase carbónica)</li> <li>• Acidose por diluição</li> </ul>

**Tabela 10:** Critérios de diagnóstico de CAD humana, de acordo com a sua gravidade (adaptado de English & Williams, 2013).

Parâmetro	Ligeira	CAD Moderada	Grave
Glicémia (mmol/L)	>14	>14	>14
pH arterial	7,25-7,35	7,9-7,24	<7,0
Concentração sérica de Bicarbonato (mmol/L)	15-18	10-14	<10
Cetonúria	>++	>++	>++
Cetonémia	>++	>++	>++
<i>Anion Gap</i>	>10	>12	>12
Nível de Consciência	Alerta	Alerta / Apático	Estupor / Coma

**Tabela 11:** Alterações possíveis no ECG aquando de hipo ou hipercaliémia (adaptado de Connaly, 2002).

Hipocaliémia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arritmia supraventricular e ventricular, como contração atrial ou ventricular prematura</li> <li>• Bradicardia sinusal</li> <li>• Taquicardia atrial paroxística ou juncional</li> <li>• Bloqueio atrioventricular</li> <li>• Taquicardia ventricular</li> <li>• Fibrilação ventricular</li> <li>• Depressão do segmento ST</li> <li>• Prolongamento e amplitude reduzida de QT</li> <li>• Ondas T bifásicas</li> </ul>
Hipercaliémia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diminuição da amplitude da onda P</li> <li>• Prolongamento de PR e do intervalo QRS</li> <li>• Diminuição da amplitude da onda R</li> <li>• Depressão do segmento ST</li> <li>• Ondas T pontiagudas</li> <li>• Bradicardia</li> <li>• Paragem atrial</li> <li>• Fibrilação ventricular</li> </ul>

**Tabela 12:** Alterações imagiológicas compatíveis com diagnóstico de pancreatite em felídeos (adaptado de Caney, 2013).

Alterações radiográficas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda de contraste a nível do abdómen cranial, associada a derrame peritoneal</li> <li>• Presença de massa a nível cranial</li> <li>• Ansas intestinais dilatadas</li> <li>• Presença de gás no duodeno</li> <li>• Derrame pleural</li> </ul>
Alterações ecográficas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pâncreas hipoecogénico, aumentado de tamanho, muitas vezes com lesões cavitárias</li> <li>• Gordura peripancreática e mesentério hiperecogénico</li> <li>• Presença de derrame peritoneal</li> <li>• Linfadenopatia local</li> <li>• Dilatação do ducto biliar comum</li> <li>• Dilatação do ducto pancreático</li> <li>• Na pancreatite crónica, o pâncreas pode estar diminuído, com ecogenecidade mista, ecotextura nodular, sombra acústica devido a mineralização e alterações do ducto pancreático.</li> </ul>

**Tabela 13:** Proposta de taxas de administração de fluidos isotônicos em cães, dependendo dos vários graus de hipoperfusão (adaptado de Boag, 2012).

Parâmetros Clínicos	Grau de hipovolémia		
	Ligeira	Moderada	Grave
Frequência cardíaca	130-150 bpm	150-170 bpm	170-220 bpm
Coloração das mucosas	Normal ou ligeiramente mais rosadas	Rosa pálidas	Cinzentas, esbranquiçadas ou escuras
TRC	Rápido (<1seg)	Normal (entre 1 a 2 seg)	Aumentado (> 2 seg) ou ausente
Amplitude do pulso	Aumentada	Diminuição ligeira a moderada	Diminuição grave
Duração do pulso	Ligeiramente reduzido	Moderadamente reduzido	Gravemente reduzido
Pulso metatársico	Facilmente palpável	Palpável	Ausente
Sugestão de taxa de fluidoterapia (com solução isotônica)	10-20ml/kg, durante 30-60 min	20-40ml/kg, durante 30-60 min	40-60ml/kg, durante 15-60 min



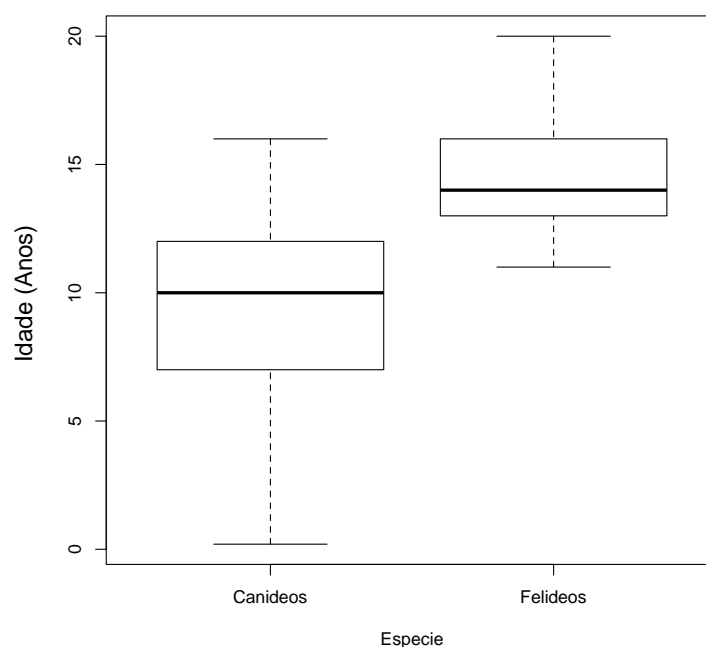


### Anexo 3 – Resultados do estudo retrospectivo de CAD em cães e gatos

**Tabela 14:** Distribuição de canídeos (n=23) por raça, idade e género

		Nº	FR (%)
Raça	SRD	11	47,83
	Caniche	5	21,74
	Labrador Retriever	3	13,04
	American Staffordshire Terrier	1	4,35
	Pastor Belga	1	4,35
	Springer Spaniel Inglês	1	4,35
	Teckel	1	4,35
Idade	< 1 ano	1	4,35
	1 aos 9 anos	8	34,78
	10 aos 16 anos	14	60,87
Género	Fêmea ovariectomizada	5	21,74
	Fêmea inteira	15	65,22
	Macho	3	13,04

**Gráfico 16:** Distribuição da variável idade da amostra populacional de canídeos (n=23) e felídeos (n=9).



**Tabela 15:** Resultados do hemograma realizado aos canídeos (n=23)

Nº	Ht	Hb	RBC	VCM	HCM	CHCM	Plq	WBC	Neut seg	Linf	Mon	Eos	Bas
1	16	6,1	1,97	81,4	26,3	32,3	783	21	19740	420	840	0	0
2	47	15,7	6,72	70	23,3	33,4	368	18,1	16109	1267	724	0	0
3	34,6	11,5	4,98	69,5	23,1	33,2	730	12,1	8712	1936	484	968	0
4	35,6	11,7	5,09	69,9	23	32,9	554	19,3	15440	1930	1930	0	0
5	38	12,4	5,73	66,4	21,6	32,6	502	8,81	5286	2643	881	0	0
6	28,3	8,86	4,32	65,5	20,5	31,3	33,7*	47	40890	5170	940	0	0
7	46,8	15,7	6,78	69	23,2	33,6	541	10,6	9010	742	848	0	0
8	47,2	15,5	6,64	71,1	23,4	32,9	549	16,2	11826	3402	486	486	0
9	18,4	5,65	2,5	73,5	22,6	30,8	339	37,5	34875	750	1875	0	0
10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11	40,5	13,1	5,56	72,8	23,5	32,3	335	20,5	15990	820	3690	0	0
12	43,6	14,1	6,22	70,1	22,6	32,3	806	6,53	5289	849	392	0	0
13	62	ND	8,94	ND	ND	ND	549	ND	ND	ND	ND	ND	ND
14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
15	45,5	15,3	6,57	69,3	23,3	33,6	411	31,5	26145	3150	2205	0	0
16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
18	36,3	11,7	4,84	75	24,2	32,2	159*	22,7	18841	1135	2724	0	0
19	33,3	11,7	4,46	47,7	26,2	35,1	709	8,89	8001	800	89	0	0
20	46,2	15,8	6,43	71,9	24,6	34,2	359	7,95	6678	636	398	239	0
21	34,6	11,1	5,29	65,4	20,9	32	813	16,2	137760	1944	486	0	0
22	41,2	13,8	6,52	63,3	21,2	33,5	204*	27,7	24099	3047	554	0	0
23	36,2	12	5,29	68,3	22,7	33,2	721	12	8280	2520	360	840	0

Legenda:

<b>Parâmetros</b>	<b>Abreviatura</b>	<b>Valores de Referência</b>
Basófilos	Bas	raros
Concentração hemoglobina corpuscular média	CHCM	32-36g/dl
Eosinófilos	Eos	100-1250 / $\mu$ L
Eritrócitos	RBC	5,5-8,5 x10 <sup>6</sup> / $\mu$ L
Hematócrito	Ht	37-55%
Hemoglobina	Hb	12-18g/dl
Hemoglobina corpuscular média	HCM	19,5-24,5pg
Leucócitos	WBC	6-17x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
Linfócitos	Linf	1000-4800/ $\mu$ L
Monócitos	Mon	150-1350 / $\mu$ L
Neutrófilos segmentados	Neut seg	3000-11500/ $\mu$ L
Plaquetas	Plq	200-500x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
Volume corpuscular médio	VCM	60-77 fl

ND – Não disponível

\* - com agregação plaquetária

**Tabela 16:** Resultados das análises bioquímicas realizadas aos canídeos (n=23)

Nº	K	Mg	P	Na	Cl	iCa	tCa	tCO <sub>2</sub>	A.G.	pH sg	Glu	ALT	FAS	BT	Alb	PT	Ureia	Creat	Frut
1	2,8	ND	ND	149	111	1,13	ND	28	14	7,33	600	ND	ND	<0,5	3,3	5,9	107	0,95	ND
2	4,3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	566	70	114	ND	3,8	6,8	72	0,79	ND
3	5,7	ND	ND	139	102	ND	ND	ND	ND	ND	ND	76	749	ND	3,6	ND	ND	0,6	ND
4	4,3	ND	ND	133	100	ND	ND	ND	ND	ND	306	58	894	ND	ND	ND	22	1,06	ND
5	3,3	1,22	8,2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	367	74	ND	ND	ND	ND	47	0,66	486,56
6	3,6	ND	3,9	126	95	1,03	ND	25	12	ND	613	ND	ND	ND	2	7,7	45	0,8	ND
7	4,6	ND	ND	145	114	ND	ND	ND	ND	ND	425	95	1204	ND	ND	ND	15	0,78	609,93
8	6,5	ND	ND	149	117	ND	ND	ND	ND	ND	400	80	662	ND	ND	ND	52	0,6	547
9	3,38	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	334	37	984	0,574	2,5	4,8	133	2,31	ND
10	4,4	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	436	ND	154	ND	ND	ND	ND	1,2	ND
11	4,8	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	326	76	917	ND	ND	ND	39	0,55	ND
12	4,3	1,76	5,5	ND	ND	ND	9,4	ND	ND	ND	457	228	2020'	ND	3,6	6,6	11	0,3	ND
13	3,4	ND	1,5	145	117	ND	ND	ND	ND	ND	302	42	282	ND	ND	ND	ND	ND	570
14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	357	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
15	3,5	ND	5,9	136	114	1,22	ND	6	20	ND	545	186	1804	ND	ND	ND	35	1,2	ND
16	4,9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	380	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	600	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
18	5	ND	ND	127	105	ND	7,8	ND	ND	ND	448	ND	4527	ND	ND	ND	41	0,6	ND
19	4,6	ND	ND	ND	ND	ND	7,3	ND	ND	ND	367	32	569	ND	3,13	6,9	56	0,63	ND
20	3,9	ND	ND	154	122	ND	ND	ND	ND	ND	288	159	764	ND	ND	ND	76	0,78	ND
21	4,8	1,68	8,1	141	106	ND	ND	ND	ND	ND	302	72	ND	ND	2,9	6,5	4	0,4	ND
22	5,1	ND	ND	121	86	ND	ND	ND	ND	ND	279	95	ND	ND	ND	ND	41	0,7	ND
23	4,8	ND	ND	147	109	ND	ND	ND	ND	ND	306	35	1108	ND	ND	ND	21	0,5	ND

Legenda:

<b>Parâmetros séricos</b>	<b>Abreviatura</b>	<b>Valores de Referência</b>
Alanina aminotransferase	ALT	10-94 U/l 37°C
Albumina	Alb	2,0 - 4,0 g/dl
Anion Gap	A.G.	12 a 16 mEq/l
Bilirrubina total	BT	0 - 0,5 mg/dl
Cálcio ionizado	iCa	1,12-1,32 mmol/l
Cálcio total	tCa	7,9 - 12 mg/dl
Cloro	Cl	109 - 122 mml/l
Creatinina	Creat	0,5 - 1,4mg/dl
Fosfatase alcalina sérica	FAS	47-254 U/l 37°C
Fosfato	P	2,5 - 6,8 mg/dl
Frutosamina	Frut	225-365µmol/l
Glicose	Glu	60-130mg/dl
Magnésio	Mg	1,4-2,38 mg/l
pH sanguíneo	pH sg	7,35-7,45
Potássio	K	3,5-5,8mmol/l
Proteínas totais	PT	5,3 - 7,6 g/dl
Sódio	Na	144-160 mg/dl
Ureia	Ureia	0 - 54g/dl

ND – Não Disponível

**Tabela 17:** Resultados da urinanálise realizada aos canídeos (n=23)

Nº	pH	D.U.	C. Cet.	BilU	ProtU	GlicU	HemU	LeucU
1	6	1.010	80-160	neg	30	1000-2000	10	neg
2	ND	1.005	15	neg	30	1000-2000	25	0-1
3	6	1010	80-160	neg	neg	>2000	80	neg
4	6	1020	80-160	neg	vestígios	1000-2000	vestígios	0-1
5	6	1040	80-160	neg	100	1000-2000	neg	0-1
6	6	1035	80	++	30	>2000	80	neg
7	6	1005	15	neg	neg	1000-2000	neg	0-1
8	6	1030	40	neg	neg	>2000	neg	neg
9	6	1020	80-160	+	100	500	25	0-1
10	5	1010	80-160	neg	30	>2000	80	0-1
11	6	1015	15	neg	100	1000-2000	neg	0-1
12	6	1005-1010	80-160	neg	vestígios	>2000	vestígios	neg
13	5	1015	40	neg	neg	>2000	neg	neg
14	6,5	1010	80-160	+	neg	>2000	neg	neg
15	6,5	1030	40	+	100	1000-2000	200	3-5
16	6	1.030	40	neg	30	1000-2000	25	neg
17	6	1.030	40	neg	30	>2000	25	neg
18	6,5	1045	15	++	30	1000-2000	200	neg
19	6	1010	15	neg	neg	1000-2000	neg	neg
20	6	1020	15	neg	vestígios	1000-2000	neg	neg
21	6	1040	40	neg	neg	1000-2000	neg	neg
22	ND	ND	40	neg	neg	1000-2000	neg	neg
23	6	1030	80-160	neg	100	1000-2000	neg	0-1

Legenda:

Parâmetros	Abreviaturas
Bilirrubinúria	BilU
Corpos Cetônicos	C. Cet.
Densidade urinária	DU
Glicosúria	GlicU
Hematúria	HemU
Leucócitos	LeucU
pH urinário	pH

ND – Não Disponível

**Tabela 18:** Distribuição da concentração de glicosúria, cetonúria e proteinúria (mg/dl) dos canídeos (n=23).

		Nº canídeos	FR (%)
Glicosúria (mg/dl)			
	500	1	4,35
	1000-2000	14	60,87
	>2000	8	34,78
Cetonúria (mg/dl)			
	15	6	26,09
	40	7	30,43
	80	1	4,35
	80-160	9	39,13
Proteinúria (mg/dl)			
	Negativo	8	34,78
	Vestígios	3	13,04
	30	7	30,43
	100	5	21,74

**Tabela 19:** Distribuição de felídeos (n=9) por raça, idade e sexo

		Nº	FR (%)
Raça	Europeu Comum	8	88,89
	Siamês	1	4,35
Idade	11 aos 14	5	55,56
	15 aos 20	4	44,44
Género	Fêmea ovariectomizada	1	4,35
	Macho	8	88,89



**Tabela 20:** Resultados do hemograma realizado aos felídeos (n=23)

Nº	Ht	Hb	RBC	VCM	HCM	CHCM	Plq	WBC	Neut seg	Linf	Mon	Eos	Bas
1	37,7	14,2	7,83	48,1	18,2	37,8	49,2*	24,1	18975	3615	1928	482	0
2	38,8	38,8	15,4	42,9	17,1	39,8	126*	6,68	5504	1101	138	138	0
3	29,7	9,69	5,97	49,8	16,2	32,6	454	9,68	5808	3582	290	0	0
4	25,2	7,97	5,48	46	14,5	31,6	142*	15,2	12160	1976	304	760	0
5	32	10,9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
6	27,3	9,33	6,54	41,8	14,3	34,1	157*	19,2	14016	2688	1152	1344	0
7	46,9	15	8,8	53,3	17,1	32,1	65,5*	16,9	13858	2197	507	338	0
8	28,3	9,41	5,83	48,5	16,1	33,3	224*	15,7	14130	1413	157	0	0

Legenda:

Parâmetros séricos	Abreviatura	Valores de Referência
Basófilos	Bas	raros
Concentração hemoglobina corpuscular média	CHCM	30-36g/dl
Eosinófilos	Eos	0-1500 / $\mu$ L
Eritrócitos	RBC	5,0-10,0 x10 <sup>6</sup> / $\mu$ L
Hematócrito	Ht	24-45%
Hemoglobina	Hb	8-15g/dl
Hemoglobina corpuscular média	HCM	12,5-17,5pg
Leucócitos	WBC	5,5-19,5x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
Linfócitos	Linf	1500-7000/ $\mu$ L
Monócitos	Mon	0-850 / $\mu$ L
Neutrófilos segmentados	Neut seg	2500-12500/ $\mu$ L
Plaquetas	Plq	300-500x10 <sup>3</sup> / $\mu$ L
Volume corpuscular médio	VCM	39-55 fl

ND – Não Disponível

\* - com agregação plaquetária

**Tabela 21:** Resultados das análises bioquímicas realizadas aos felídeos (n=9)

Nº	K	P	Na	Cl	tCa	iCa	tCO2	A.G.	GLU	ALT	FAS	GGT	BT	Alb	PT	Ureia	Creat
1	2,7	1,9	ND	ND	6,9	ND	ND	ND	315	388	152	ND	6,8	3,3	9,9	38	0,58
2	4,1	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	282	51,7	115	0	ND	4,2	15,2	103	1,18
3	2,2	5,1	145	101	ND	ND	ND	ND	585	104	ND	<5,0	ND	3,5	ND	127	1,5
4	2,4	1,8	145	104	ND	ND	ND	ND	447	126	142	ND	ND	3,8	10,1	58	1,4
5	2,2	2,4	138	108	ND	0,91	10	25	445	ND	ND	ND	ND	ND	ND	68	0,6
6	2	1,9	129	96	ND	1,01	15	21	600	ND	ND	ND	ND	ND	ND	117	2,9
7	3,5	ND	148	109	ND	ND	ND	ND	570	0	ND	ND	ND	ND	ND	184	1,67
8	3,9	13,2	ND	ND	ND	ND	ND	ND	589	136	29	ND	ND	2,8	5,8	318	8,63
9	1,3	2,5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	198	238	45	ND	ND	ND	ND	80	1,6

Legenda:

Parâmetros séricos	Abreviatura	Valores de Referência
Albumina	Alb	2,0 - 4,0 g/dl
ALT/GPT	ALT	23 - 109 U/l 37°C
Anion Gap	A.G.	12 - 16 mEq/l
Bilirrubina total	BT	0 - 0,9 mg/dl
Cálcio ionizado	iCa	1,12-1,32 mmol/l
Cálcio total	tCa	7,9 - 12 mg/dl
Cloro	Cl	112 – 129 mml/l
Creatinina	Creat	0,7 - 2,2mg/dl
FAS	FAS	14 - 111U/l 37°C
Fosfato	P	3,1 – 7,5 mg/dl
Gama GT	GGT	0 - 10 U/l 37°C
Glicose	Glu	60 - 130mg/dl
Potássio	K	3,5-5,8mmol/l
Proteínas totais	PT	5,5 - 7,7 g/dl
Sódio	Na	150-165 mg/dl
Ureia	Ureia	0-82 mg/dl

ND – Não Disponível

**Tabela 22:** Resultados da urinanálise realizada aos felídeos (n=9)

pH	DU	C. Cet.	BilU	ProtU	GlicU	HemU	LeucU
6	1046	40	+++	100	>2000	neg	neg
6	1050	5	neg	100	1000-2000	25	neg
6,5	1020	15	neg	5	1000-2000	25	neg
6,5	1025	160	neg	30	1000-2000	200	0-1
6	ND	160	+	100	>2000	25	neg
6	1015	40	neg	100	>2000	200	neg
6,5	1020	15	neg	100	1000-2000	25	2 - 3
7	1015	80	neg	30	>2000	10	neg
7	1010	15	neg	0	1000-2000	200	neg

Legenda:

Parâmetros	Abreviaturas
Bilirrubinúria	BilU
Corpos Cetônicos	C. Cet.
Densidade urinária	DU
Glicosúria	GlicU
Hematúria	HemU
Leucócitos	LeucU
pH urinário	pH

ND – Não Disponível

**Tabela 23:** Distribuição da concentração de glicosúria, cetonúria e proteinúria (mg/dl) dos felídeos (n=9)

		Nº Felídeos	FR (%)
Glicosúria (mg/dl)			
	500	1	4,35
	1000-2000	14	60,87
	>2000	8	34,78
Cetonúria (mg/dl)			
	5	1	11,11
	15	3	33,33
	40	2	22,22
	80	1	11,11
	>160	2	22,22
Proteinúria (mg/dl)			
	Negativo	8	34,78
	Vestígios	3	13,04
	30	7	30,43
	100	5	21,74